

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 # 10 – 07 Of. 603
Phone: 2113097 Fax: 2554538
Bogotá, D.C., Colombia
www.cuestalawyers.com
Respuesta Requerimiento
EXP: NC2016/0006044



Señor

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada **Compuestos Triazólicos Tricíclicos**.

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 968 de 2017.

Expediente No. NC2016/0006044

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **Laboratorios del Dr. Esteve, S.A**, doy respuesta al Oficio No. 968 de 2017, bajo los siguientes términos:

1. Reivindicaciones relativas a un uso.

El Examinador objeta las Reivindicaciones 10 a 12 por estar dirigidas a usos los cuales están prohibidos en Colombia.

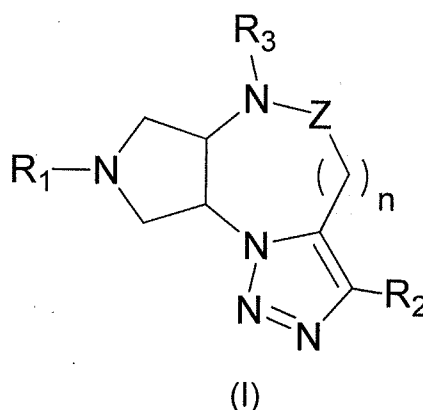
Estas reivindicaciones se han eliminado del Nuevo pliego por lo que se considera superada esta objeción.

2. Resumen.

El Examinador objeta el resumen porque no refleja en términos precisos el objeto de la invención, sus elementos característicos ni su campo de aplicación.

A continuación se presenta el resumen de la invención:

La presente invención se refiere a nuevos compuestos triazólicos tricíclicos de fórmula (I):



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.”.

3. Reivindicaciones.

- En respuesta, la Reivindicación 1 se ha limitado como se mencionaba más arriba. La eliminación de estos significados de R_1 , R_2 y R_3 (también de R_8 y R_9) permite limitar el ámbito de protección a una generalización razonable que está completamente soportada por los ejemplos.
- En relación a la objeción de la Reivindicación 13, entendemos que no está justificada. Primero se advierte que mediante la limitación de la reivindicación 1 se limita el ámbito de los sustituyentes de los reactivos a un ámbito razonable. Por otro lado, no creemos justificado que el tiempo y otras condiciones deban ser especificadas en la reivindicaciones ya que estas no son características esenciales de la invención reivindicada y su inclusión en las reivindicaciones supondría una limitación indebida. Los elementos esenciales de los procesos reivindicados son los reactivos de partida y los compuestos resultantes de la reacción. Los tiempos de reacción y otras condiciones se describen de manera ilustrativa en la parte experimental de la descripción. A la vista de los ejemplos y al conocimiento general de un experto en la materia estaría en disposición de preparar todos los compuestos dentro del ámbito de la invención.
- Por último, en relación a la objeción de la reivindicación 16, también la encontramos injustificada. La invención no se encuentra en un determinado excipientes o componente de la composición sino en la provisión de una serie de compuestos con un efecto específico frente a los receptores sigma que los hacen adecuados y útiles para su formulación como medicamentos. El solicitante ha descrito por primera vez los compuestos reivindicados y su actividad. Esto implica una gran contribución al estado de la técnica por la cual el solicitante merece la protección lo más amplia

posible sin la limitación con otros constituyentes de la composición que por otro lado son los comunes y habituales a la hora de formular composiciones en este campo.

Sin embargo si hemos eliminado la expresión "al menos" de la Reivindicación 16.

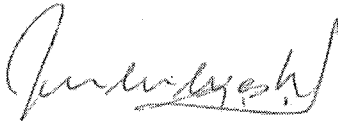
Todos estos cambios se realizan basados en el contenido de la descripción, por lo que no se genera ampliación de materia alguna y con ellos se ha conseguido una definición de las reivindicaciones de forma clara y concisa.

En base a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, solicito respetuosamente a esta Dirección continuar con el trámite de registro de la patente de invención de la referencia.

Adjunto se presenta recibo de caja oficial por el estudio de 7 reivindicaciones adicionales.

Esperamos haber dado respuesta en su conformidad al presente requerimiento.

Cordialmente,



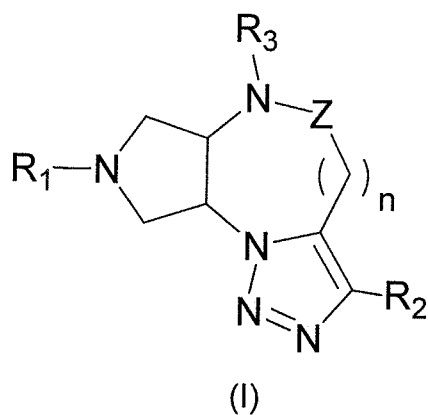
Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

RESUMEN

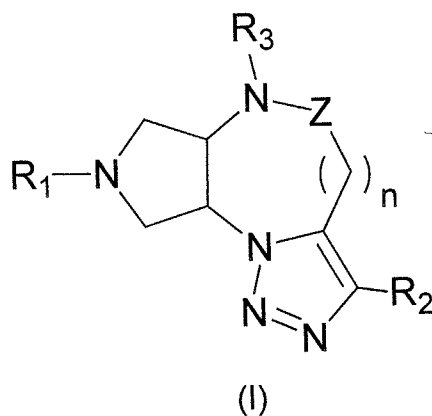
La presente invención se refiere a nuevos compuestos triazólicos tricíclicos de fórmula (I):



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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



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 $-(C(R_4)_2)_m-$

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 $-(C(R_4)_2)_m$ -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 C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, 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 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;

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 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;;

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;

Z es CH₂ o C=O y

n es 0 o 1;

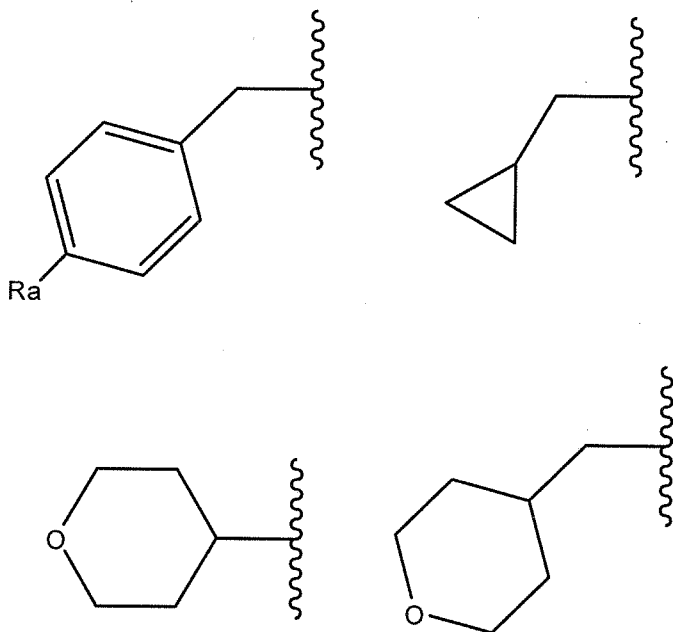
m es 0, 1 o 2;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R₁** es 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 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, 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 definen en la reivindicación 1.

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:

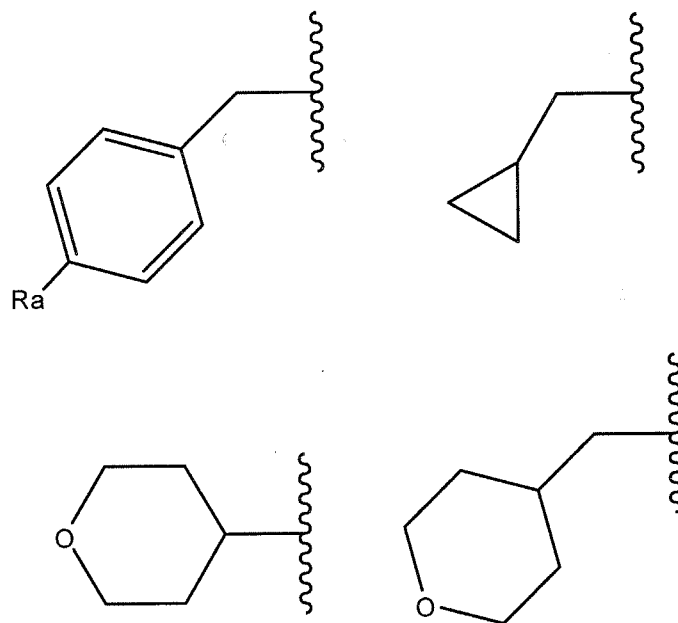


en el que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , o un trihaloalquilo.

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.

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} .

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:

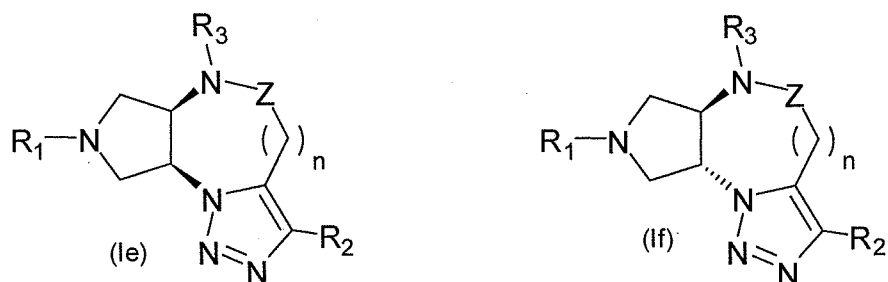


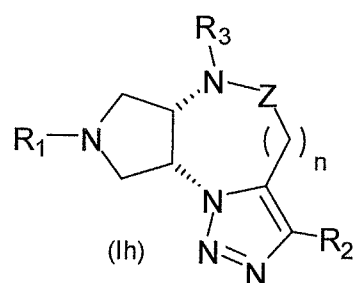
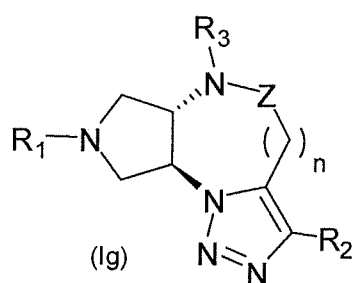
en el que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , o un trihaloalquilo;

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

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} .

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





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, 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-pirrólo[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-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,
- (rac)-(5a,8a-cis)-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]pirazin-4-ona,
- 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,

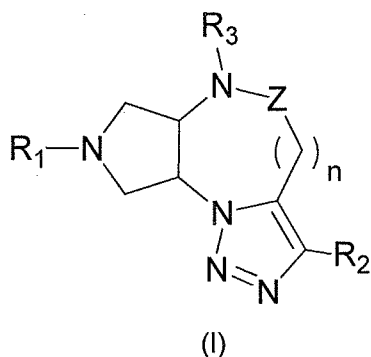
- 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrólo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato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

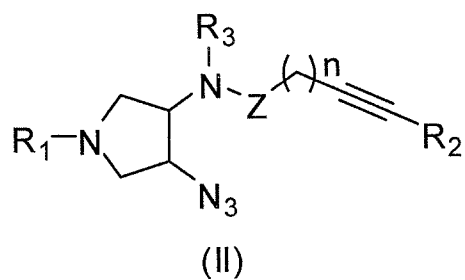
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-chlorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[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,
- 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-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.

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

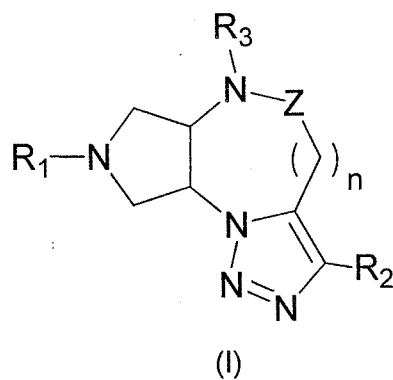


que comprende la reacción de cicloadición en un disolvente no polar de un compuesto de fórmula general (II):

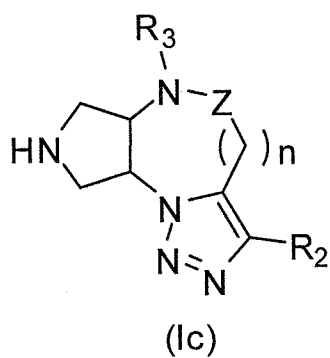


en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1.

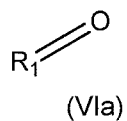
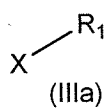
10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



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

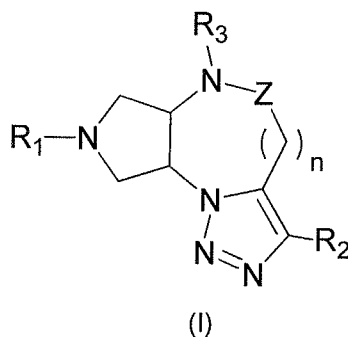


con un compuesto de fórmula general (IIIa) o (VIa):

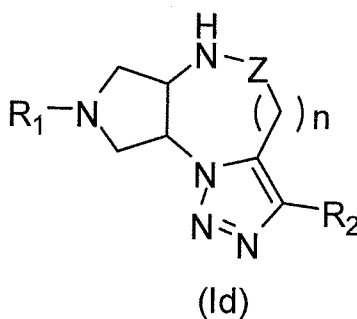


en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

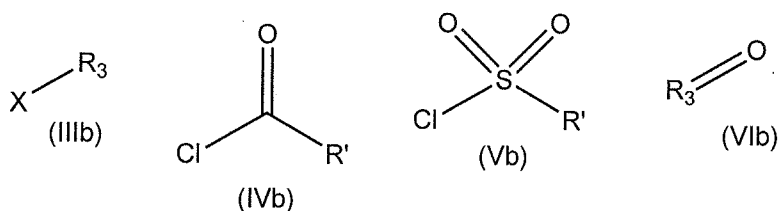
11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



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



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

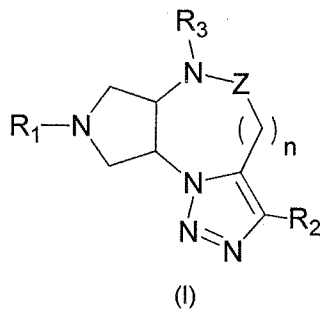


en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1, R' representa R_5 y R_6 como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

12. 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, un vehículo, aditivo, coadyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que

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 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 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 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 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

Con formato: Sin Resaltar

Con formato: Sin Resaltar

Con formato: Sin Resaltar

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(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 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;~~

Con formato: Sin Resaltar

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(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;~~

Z es CH₂ o C=O y

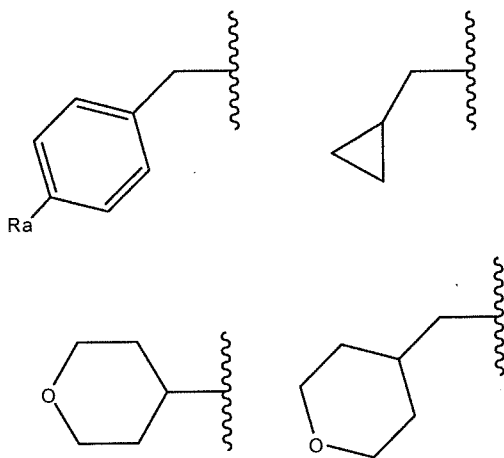
n es 0 o 1;

m es 0, 1 o 2;

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

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.

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:

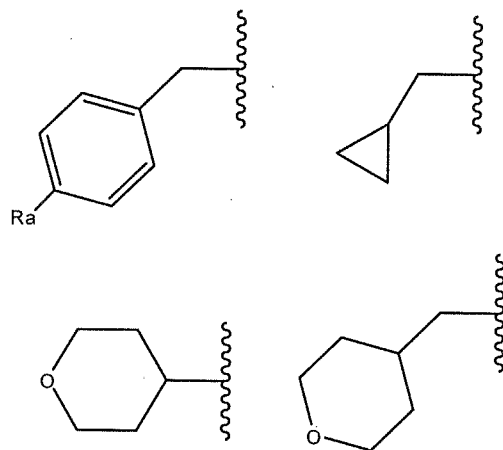


en el que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , o un trihaloalquilo.

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.

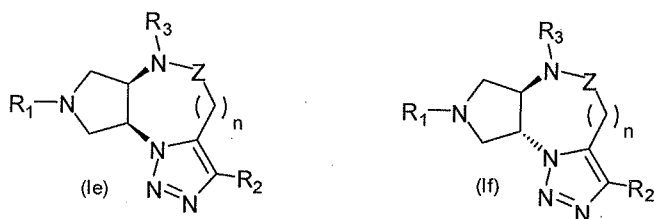
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que R_3 es un H; un alquilo C_{1-6} ; $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-9} ; un grupo $-SO_2R_5$; un grupo $-COR_6$; o un grupo $-CO_2R_7$; en el que R_4 y m son como se definen en la reivindicación 1 y R_5 , R_6 y R_7 son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

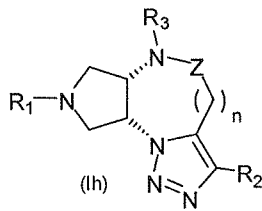
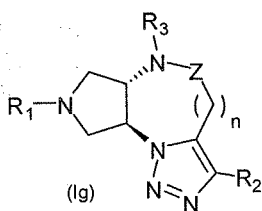
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es H, un alquilo C_{1-6} o un grupo seleccionado de:



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 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} .

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





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, seleccionado del grupo que consiste en:

- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona,
- 3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -3-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[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-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-clorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-pirrol[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-octahidropirrol[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-octahidropirrollo[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-octahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac) 1-((6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,7,8,9,9a-hexahidropirrollo[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-octahidropirrollo[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-octahidropirrollo[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-pirrollo[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-pirrollo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona.

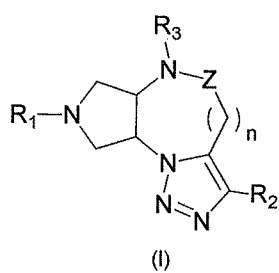
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como un medicamento.

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

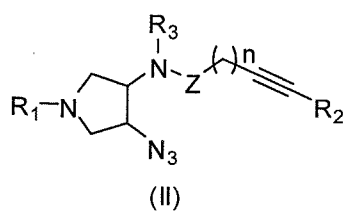
11. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad es dolor, en especial dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

12. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, 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, 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.

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

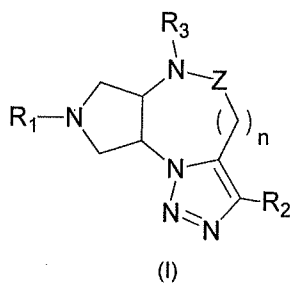


que comprende la reacción de cicloadición en un disolvente no polar de un compuesto de fórmula general (II):

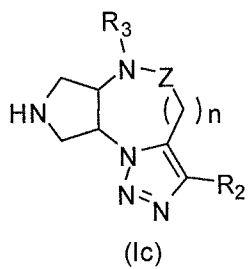


en la que R₁, R₂, R₃, Z y n son como se definen en la reivindicación 1.

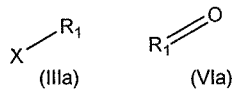
1014. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



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

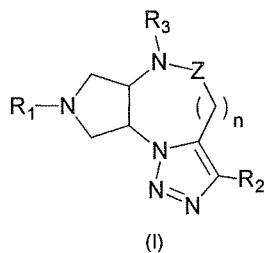


con un compuesto de fórmula general (IIIa) o (VIa):

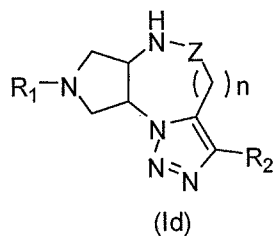


en la que R_1 , R_2 , R_3 , Z y n son como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

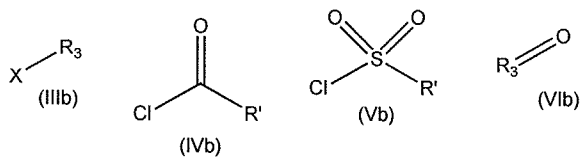
1145. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



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



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



en la que R₁, R₂, R₃, Z y n son como se definen en la reivindicación 1, R' representa R₅ y R₆ como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

1246. 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, coadyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.