

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 076**

51 Int. Cl.:
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08858347 .1**
96 Fecha de presentación: **05.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2227476**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2010**

54 Título: **COMPUESTOS TRIAZÓLICOS TRICÍCLICOS.**

30 Prioridad:
07.12.2007 EP 07380343

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.01.2012

73 Titular/es:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
AVDA MARE DE DEU DE MONTSERRAT 221
08041 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:
PERICAS-BRONDO, Miguel, Angel;
TORRENS-JOVER, Antoni;
CUEVAS-CORDOBES, Félix y
YENES-MINGUEZ, Susana

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 076 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos triazólicos tricíclicos

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

20 "El/los receptor(es) sigma" tal como se usa en la presente solicitud, se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otros receptores de neurotransmisores u hormonas conocidos (G. Ronsisvalle y col. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

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

30 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamífero adulto (por ejemplo sistema nervioso central, ovario, testículo, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tracto gastrointestinal) así como en el desarrollo del embrión desde sus fases más tempranas, y aparentemente participa en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos productos farmacéuticos, tal como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepressiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis, [Kaiser y col. (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. y col. , *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218].

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

45 Los agonistas de los receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión del ARNm de p-glicoproteína, de modo que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que los agonistas de los receptores sigma-2 inducen apoptosis en líneas celulares de tumor de mama resistentes a los agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de los receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico.

50 Por tanto, los agonistas de los receptores sigma-2 pueden usarse como agentes antineoplásicos a dosis que inducen apoptosis o a dosis inferiores a las tóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo así usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de los receptores sigma-2 pueden prevenir los efectos secundarios motores irreversibles producidos por los agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha descubierto que los antagonistas de los receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos debilitantes de la discinesia tardía que

aparece en pacientes debido al tratamiento crónico de la psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en determinados trastornos degenerativos en los que podría ser útil bloquear estos receptores.

5 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 sitios sigma incluyen modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. y col. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han implicado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos de la membrana plasmática de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos de los que se ha informado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. y col. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido una posibilidad de que puedan servir como enlace entre los tres sistemas.

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

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

También se dan a conocer 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.

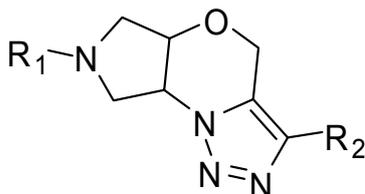
20 El documento WO2006024517 divulga derivados tricíclicos condensados que, sin embargo, tienen actividad hacia los receptores SHT1.

No obstante, existe todavía una necesidad de encontrar compuestos que tengan una actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

25 Sumario de la invención

La presente invención da a conocer nuevos compuestos con una gran afinidad por los receptores sigma que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con los receptores sigma.

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



(I)

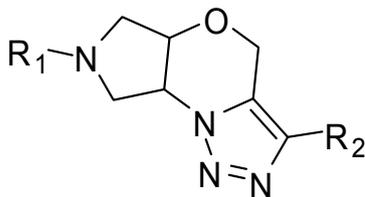
30 También es un objeto de la invención diferentes procedimientos para su preparación, incluyendo un procedimiento para preparar compuestos enantioméricamente puros de fórmula (I).

Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por receptores sigma, especialmente enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por receptores sigma para los que los compuestos de la invención son eficaces, pueden citarse diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de atención, memoria y aprendizaje, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias. Los compuestos de la invención son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son especialmente útiles en el tratamiento y la profilaxis. También es un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adaptarse con el fin de administrarse por cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, tal como por

vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

5 Descripción detallada de la invención

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



(I)

en la que

10 R_1 representa un átomo de hidrógeno; $-COR_3$, $-C(O)OR_3$, $-C(O)NR_3R_4$, $-C=NR_3$, $-CN$, $-OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-S(O)_n-R_3$, $-NR_3R_4$, $-NR_3C(O)R_4$, $-NO_2$, $-N=CR_3R_4$, o un átomo de halógeno;

un radical alifático C_{1-10} ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

15 un radical cicloalquilo C_{3-9} sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil- C_{1-10} -alquilo ramificado o no ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo C_{3-9} o cicloalquilalquilo C_{9-10} sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;

un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, grupo benzhidrido opcionalmente al menos monosustituido;

20 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterociclilo C_{3-9} no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclilalquilo C_{3-9} ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

un grupo radical heterociclilo C_{3-9} o heterocicloalquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;

R_2 representa un átomo de hidrógeno; $-COR_3$, $-C(O)OR_3$, $-C(O)NR_3R_4$, $-C=NR_3$, $-CN$, $-OR_3$, $-OC(O)R_3$, $-S(O)_n-R_3$, $-NR_3R_4$, $-NR_3C(O)R_4$, $-NO_2$, $-N=CR_3R_4$, o un átomo de halógeno;

25 un radical alifático C_{1-10} ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

un radical cicloalquilo C_{3-9} sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo radical cicloalquilo C_{3-9} o cicloalquilalquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;

30 un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, grupo benzhidrido opcionalmente al menos monosustituido;

un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterociclilo C_{3-9} no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclilalquilo C_{3-9} ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

35 un grupo radical heterociclilo C_{3-9} o heterocicloalquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;

R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

un radical alifático C_{1-10} ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

40 un radical cicloalquilo C_{3-9} sustituido o no sustituido; grupo radical cicloalquil-alquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido;

un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, grupo benzhidrido opcionalmente al menos monosustituido;

un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterociclilo C₃₋₉ no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicliclilalquilo C₃₋₉ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

5

un grupo radical heterociclilo C₃₋₉ o heterocicloalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;

n es 0,1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

10 Los radicales alifáticos C₁₋₁₀, según se aluden en la presente invención, están opcionalmente mono- o polisustituidos y pueden ser ramificados o no ramificados, estar saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, según lo definido en la presente invención, incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo. Los radicales alifáticos preferentes según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butil-butenilo, 15 butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los sustituyentes preferentes para los radicales alifáticos, según la presente invención, son un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-6 lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado.

20 Los radicales alquilo, según se aluden en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Éstos pueden ser lineales o ramificados y estar opcionalmente sustituidos.

El radical cicloalquilo C₃₋₉, según se alude en la presente invención, se entiende como hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono- o polisustituidos. En estos radicales, por ejemplo cicloalquilo C3-4 representa cicloalquilo C3- o C4, cicloalquilo C3-5 representa cicloalquilo C3-, C4- o C5, etc. Con respecto a cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que opcionalmente al menos un átomo de carbono puede estar sustituido por un heteroátomo, preferentemente S, N, P u O. Sin embargo, los cicloalquilos mono- o polinsaturados, preferentemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo, también entran en particular en el término cicloalquilo, siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático.

25

30 Los ejemplos de radical cicloalquilo incluyen preferentemente, pero no se limitan a, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, terc-butilo, adamantilo, pirrolina, pirrolidina, pirrolidinona, pirazolina, pirazolinona, oxipirazolinona, aziridina, acetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxatiolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina o morfolina.

35 Los radicales cicloalquilo C₃₋₉, según lo definido en la presente invención, están opcionalmente mono- o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-6 lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado.

40 Un radical arilo, según se alude en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso sólo en uno de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar mono- o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-6 lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', N(C=O)O', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente 45 R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado. Los ejemplos preferentes de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antracenilo, que pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, si no se define lo contrario.

Un radical arilalquilo C₁₋₁₀, según lo definido en la presente invención, comprende una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente al menos monosustituida que está unida a un grupo arilo, según lo definido anteriormente.

50 Un radical alquil-arilo preferente es un grupo bencilo, en el que la cadena de alquilo está opcionalmente ramificada o sustituida. Los sustituyentes preferentes para los radicales alquilarilo, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C1-6 y/o alcoxi C1-6.

55 Un radical heteroarilo C₁₋₁₀, se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos con sustituyentes seleccionados

independientemente de un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-6 lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado. Los ejemplos preferentes de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.

5

El término "condensado" según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos, en el que el término "anillado" también se usa por los expertos en la técnica para designar este tipo de unión.

10 La expresión "sistema de anillos" según la presente invención se refiere a sistemas de anillos, comprende sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos. Dichos sistemas de anillos pueden estar condensados a otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

15 Los grupos/radicales cicliilo C₁₋₁₀, según lo definido en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclico saturado, insaturado o aromático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que está opcionalmente al menos monosustituído. Los grupos cicliilo comprenden preferentemente sistemas de anillos de arilo, heteroarilo, cicliilo, heterocicliilo y/o espiro.

20 Los grupos/radicales heterocicliilo C₁₋₁₀, según lo definido en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclico saturado, insaturado o aromático que está opcionalmente al menos monosustituído y que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo. Los heteroátomos preferentes para estos grupos heterocicliilos son N, S u O.

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

30 La expresión "sales farmacológicamente aceptables" significa en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (significando normalmente que no es tóxica, especialmente como consecuencia del contraión) si se utiliza de forma apropiada para un tratamiento, particularmente aplicado o usado en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entienden como sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferentemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Son preferentes, particularmente, las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos y también las formadas con cationes amonio (NH₄⁺). Son preferentes las sales formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse también con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entienden como sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente, en el contexto de esta invención, una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos tolerados fisiológicamente, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que dicho compuesto tiene unido mediante enlace no covalente otra molécula (normalmente un disolvente polar) incluyendo especialmente los hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

50 En una realización particular y preferente de la invención, R₁ es un átomo de hidrógeno; -COR₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C=NR₃, -CN, -OR₃, -OC(O)R₃, -S(O)_n-R₃, -NR₃R₄, -NR₃C(O)R₄, -N=CR₃R₄, o un átomo de halógeno;

un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, grupo benzhidrido al menos monosustituído;

55 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterocicliilo C₃₋₉ no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterocicliilalquilo C₃₋₉ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; o una sal farmacológicamente aceptable o solvato de los mismos.

En otra realización preferente de la invención, R₂ es un átomo de hidrógeno o -COR₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C=NR₃, -CN, -OR₃, -OC(O)R₃, -S(O)_n-R₃, -NR₃R₄, -NR₃C(O)R₄, -NO₂, -N=CR₃R₄, un átomo de halógeno; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilalquilo o heteroarilalquilo C₁₋₁₀ no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En otra realización preferente de la invención, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical arilalquilo o heteroarilalquilo C₁₋₁₀ no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En otra realización preferente de la invención, R₁ es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -COR₃; -C(O)OR₃; -C(O)NR₃R₄; -S(O)_n-R₃; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

R₂ es átomo de hidrógeno o halógeno; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

y

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquilarilo o heteroarilalquilo C₁₋₁₀ sustituido; no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En otra realización preferente de la invención, R₁ es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -COR₃; -C(O)OR₃; -C(O)NR₃R₄; -S(O)_n-R₃; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

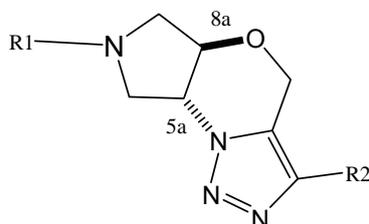
R₂ es un átomo de hidrógeno o halógeno; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

y

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical alquilarilo o heteroarilalquilo C₁₋₁₀ no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

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.

Opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros están aquellos con "5a,8a-trans" estereoselectivos para la fórmula (I).



(I)

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

Una forma farmacéuticamente aceptable preferente en la forma cristalina, incluyendo tal forma en una composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos iónicos y de disolvente adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, la invención está destinada a englobar todas las formas de este tipo.

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

- [1] (5a,8a-trans)-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina,
- 10 [2] (5a,8a-trans)-7-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina,
- [3] (5a,8a-trans)-3-etil-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [4] (5a,8a-trans)-7-bencil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 15 [5] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [6] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 20 [7] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [8] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-etil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [9] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(4-clorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 25 [10] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(3-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [11] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [12] (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 30 [13] (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [14] (5a,8a-trans)-7-(metilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [15] (5a,8a-trans)-7-(4-bromofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 35 [16] (5a,8a-trans)-7-(fenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [17] (5a,8a-trans)-7-(2-fluorofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 40 [18] (5a,8a-trans)-7-(4-fluorofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [19] (5a,8a)-7-(metilsulfonil)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [20] (5a,8a-trans)-7-(4-fluorofenilsulfonil)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 45 [21] (2-fluorofenil)((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona
- [22] fenil((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-

il)metanona

- [23] (2,4-diclorofenil)((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona
- 5 [24] 3-fenil-1-((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)propan-1-ona
- [25] 1-((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)butan-1-ona
- [26] ((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(tiofen-2-il)metanona
- 10 [27] fenil((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona
- [28] 3-fenil-1-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)propan-1-ona
- 15 [29] 1-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)butan-1-ona
- [30] ((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(tiofen-2-il)metanona
- [31] (5a,8a-trans)-N-butil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida
- 20 [32] (5a,8a-trans)-N-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida
- [33] (5a,8a-trans)-N,3-difenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida
- 25 [34] (5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de bencilo
- [35] (5a,8a-trans)-7-(pirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [36] (5a,8a-trans)-7-etil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [37] (5a,8a-trans)-7-pentil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 30 [38] (5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [39] (5a,8a-trans)-7-(piridin-2-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 35 [40] (5a,8a-trans)-3-fenil-7-(pirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [41] (5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [42] (5a,8a-trans)-7-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 40 [43] (5a,8a-trans)-7-(4-clorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [44] (5a,8a-trans)-7-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [45] (5a,8a-trans)-3,7-difenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 45 [46] (5a,8a-trans)-7-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina

[47] (5a,8a-trans)-7-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina

[48] (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina

5 [49] (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina

[50] 2-((5a,8a-trans)-5a,6,7,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-il)pirimidin-4-amina

10 [51] 2-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,7,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-il)pirimidin-4-amina

[52] 6-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina

[53] (5aS,8aS)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

15 [54] (5aS,8aS)-3-metil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

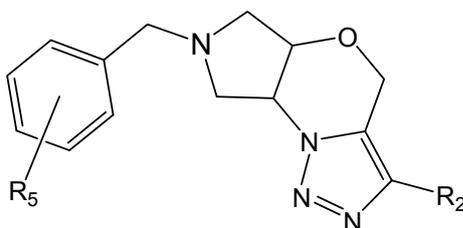
[55] (5aS,8aS)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

20 [56] (5aS,8aS)-3-(3-fluorofenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

[57] (5aS,8aS)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina -7-(4H) carboxilato de terc-butilo

[58] (5aS,8S)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina.

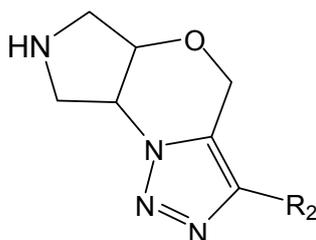
25 Una realización específica de la invención es aquélla en la que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención representan un compuesto con la fórmula general (Ia):



(Ia)

en la que R₂ tiene los mismos significados que en la fórmula (I) y R₅ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquiloxi C₁₋₁₀.

30 También una realización específica es una en la que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención están representados por la fórmula general (Ib):

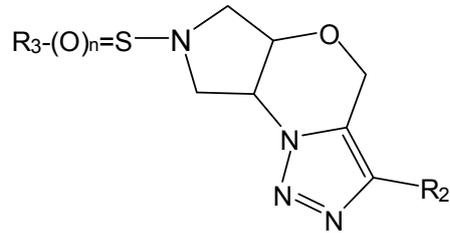


(Ib)

en la que R₂ tiene los mismos significados que en la fórmula (I).

35 Se proporciona otra realización específica de la invención en la que los compuestos triazólicos tricíclicos de la

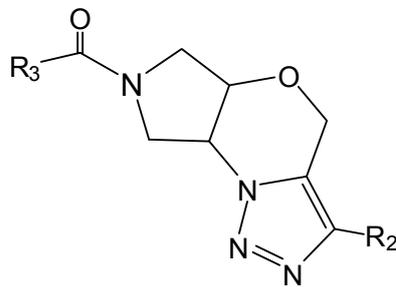
invención están representados por la fórmula general (Ic):



(Ic)

en la que R_2 , R_3 y n tienen los significados dados para la fórmula (I).

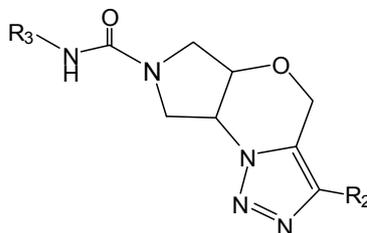
5 Otra realización específica de la invención son los compuestos con la fórmula general (Id):



(Id)

en la que R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

Otra realización específica es aquella en la que los compuestos de la invención tienen la fórmula general (Ie):

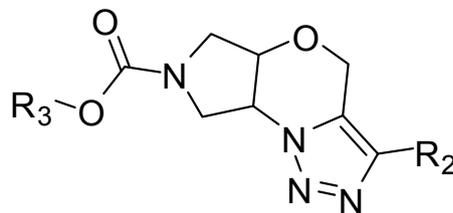


10

(Ie)

en la que R_2 y R_3 tienen los mismos significados dados para la fórmula (I).

Otra realización específica de la invención son los compuestos con la fórmula general (If):

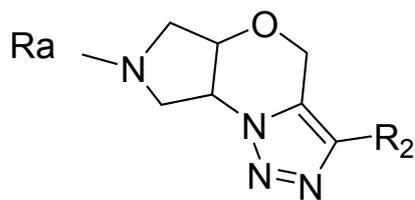


15

(If)

en la que R_2 y R_3 tienen los mismos significados dados para la fórmula (I).

Otra realización específica de la invención son los compuestos con la fórmula general (Ig):



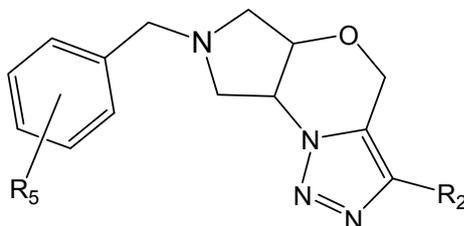
(Ig)

en la que R_2 tiene los mismos significados dados para la fórmula (I) y R_a representa un alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula (I) general. Se han desarrollado varios procedimientos para obtener todos los derivados de compuestos de la invención, en el presente documento se explicarán los procedimientos a continuación en los procedimientos A a E.

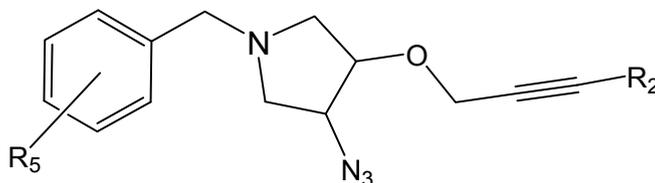
Procedimiento A

Se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

que comprende calentar un compuesto de fórmula general (II) en la que R_2 y R_5 tienen los mismos significados dados en la fórmula (I) y fórmula (Ia):



(II)

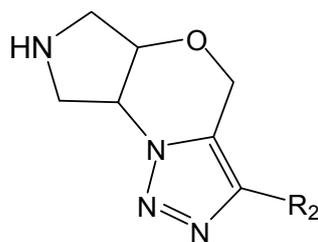
en tolueno o xileno hasta una temperatura de 100-130 °C,

en la que R_2 tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y R_5 tiene los mismos significados dados para la fórmula (Ia).

- 20 El proceso de calentamiento del compuesto (II) en tolueno o xileno puede llevarse a cabo durante un periodo de tiempo variable, aunque normalmente 16 horas deben ser suficientes. Por otra parte, la reacción puede considerarse terminada cuando el análisis por CCF muestra que se ha completado la reacción. En una realización preferente de la invención, la reacción se lleva a cabo a 110 °C.

Procedimiento B

- 25 El procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ib) es consecutivo al de los compuestos de fórmula (Ia)



(Ib)

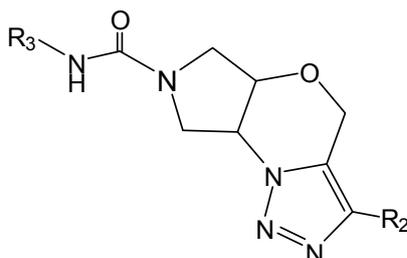
y comprende la hidrogenolisis del compuesto (Ia) en presencia de hidrógeno y un catalizador en un disolvente orgánico.

- 5 El disolvente orgánico en el que se lleva a cabo la reacción es preferentemente metanol o THF. En una realización preferente, el catalizador es un catalizador de paladio, preferentemente Pd/C al 10 %. Se deja que la reacción tenga lugar con agitación a temperatura ambiente y en atmósfera de hidrógeno. La reacción puede tener lugar durante 48 horas o hasta que el análisis por CCF muestre que se ha completado la reacción.

Procedimiento C

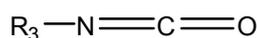
- 10 Puede obtenerse otra realización del procedimiento para la síntesis de compuestos que entran dentro de la fórmula general (I) a partir de compuestos de fórmula general (Ib).

Específicamente, la preparación de los compuestos de fórmula (Ie):



(Ie)

- 15 comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ib) según lo definido anteriormente con un isocianato de fórmula (III):



(III)

en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una amina en soporte, y

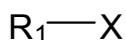
- 20 en la que R_2 y R_3 tienen los significados de la fórmula (I).

En una realización preferente de la invención, el disolvente usado para llevar a cabo la reacción es diclorometano. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una amina en soporte tal como poliestireno aminometilado. La reacción tiene lugar preferentemente a temperatura ambiente en un tiempo estimado de 16 h.

Procedimiento D

- 25 Se obtiene otro procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) según lo especificado en el procedimiento D.

Un procedimiento de este tipo comprende la reacción entre el compuesto (Ib) con un compuesto de fórmula (IV):



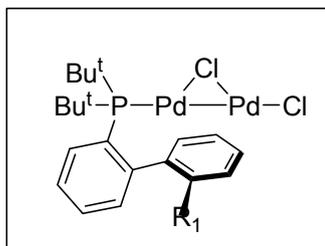
(IV)

- 30 en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una base y/o un catalizador, en la que R_1 tiene los significados que en la fórmula (I) y X es un halógeno.

Preferentemente, el disolvente es diclorometano, acetonitrilo, 2-propanol o THF.

En una realización preferente, la base usada puede seleccionarse de diisopropiletilamina, terc-butóxido de sodio o si no aminas en soporte tales como morfolinometil-poliestireno o poliestireno aminometilado.

- 5 Además, las realizaciones específicas contemplan la posibilidad de usar un catalizador de paladio tal como uno de la siguiente fórmula (XX), en la que R₁ se define tal como en la fórmula (I):



(XX)

Para algunas realizaciones, el reactivo (IV) puede representarse más específicamente como (IV'):



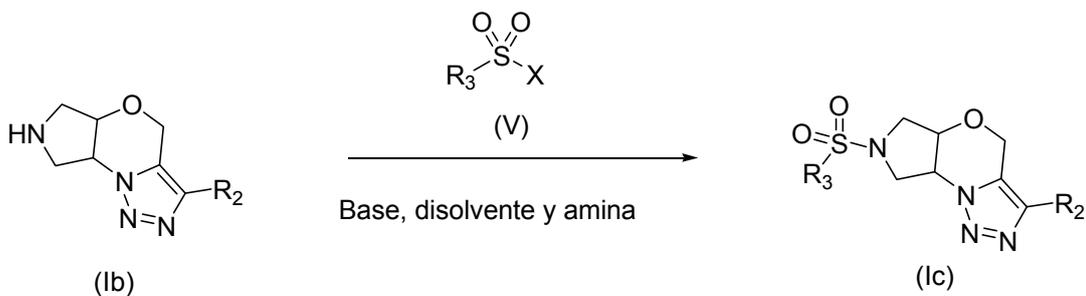
(IV')

10

en la que R₃ tiene el significado dado en la fórmula (I), X es un halógeno y G representa -SO₂-, -CO- o -OCO-.

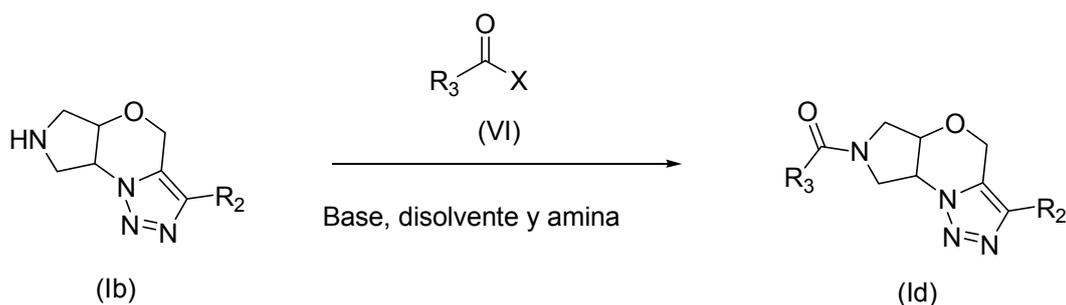
Procedimiento D1

- 15 El compuesto de fórmula (Ib), cuando se trata con un compuesto de fórmula (V) según lo definido anteriormente, en presencia de una base preferentemente diisopropiletilamina, o como alternativa en presencia de aminas en soporte, preferentemente morfolinometil-poliestireno y poliestireno aminometilado en un disolvente tal como diclorometano, dará un compuesto de fórmula (Ic) según lo definido a continuación en el presente documento, en la que R₃ y R₂ tienen el significado según lo definido anteriormente.

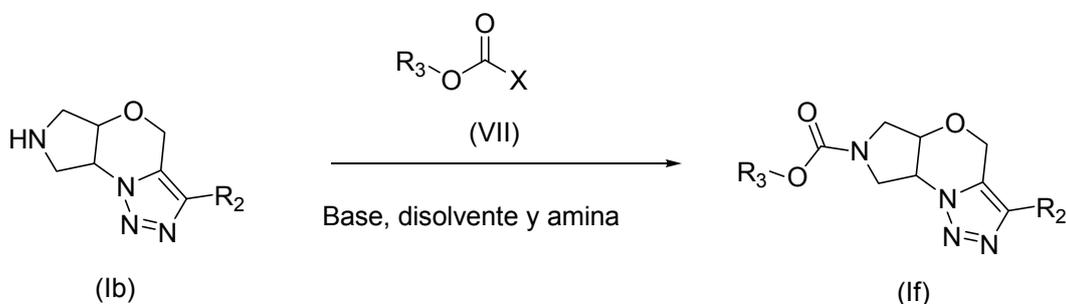


Procedimiento D2

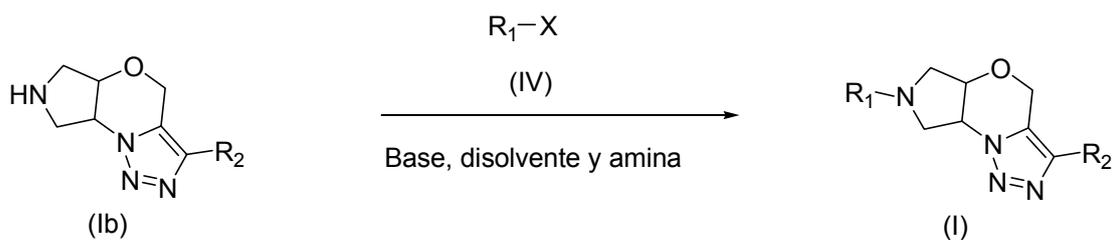
- 20 El compuesto de fórmula (Ib), cuando se trata con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base, preferentemente diisopropiletilamina, o como alternativa en presencia de aminas en soporte, preferentemente morfolinometil-poliestireno y poliestireno aminometilado en un disolvente, preferentemente diclorometano, dará un compuesto de fórmula (Id) según lo definido a continuación en el presente documento en la que R₃ y R₂ tienen el significado según lo definido anteriormente.

**Procedimiento D3**

- 5 El compuesto de fórmula (Ib), cuando se trata con un compuesto de fórmula (VII) en presencia de una base, preferentemente diisopropiletilamina, o como alternativa en presencia de aminas en soporte, preferentemente morfolinometil-poliestireno y poliestireno aminometilado en un disolvente, preferentemente diclorometano, dará un compuesto de fórmula (If) según lo definido a continuación en el presente documento en la que R_1 y R_2 tienen el significado según lo definido anteriormente.

**Procedimiento D4**

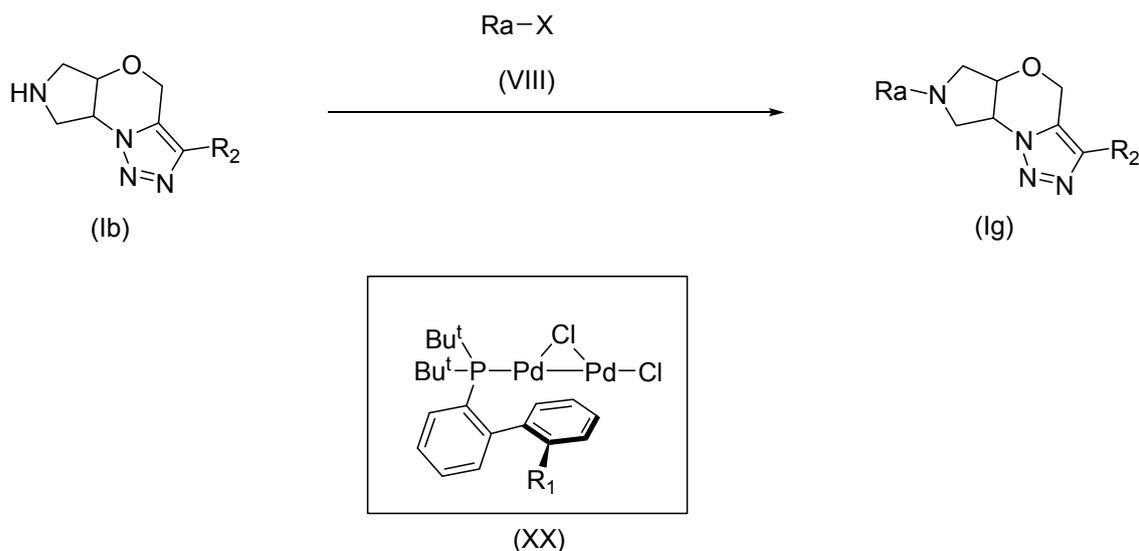
- 10 El compuesto de fórmula (Ib) cuando se trata con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base, preferentemente diisopropiletilamina en diclorometano a temperatura ambiente, o como alternativa en un disolvente, preferentemente acetonitrilo o 2-propanol en condiciones de calentamiento con microondas, preferentemente entre 80 °C y 130 °C, dará un compuesto de fórmula (I) según lo definido a continuación en el presente documento en la que R_1 y R_2 tienen el significado según lo definido anteriormente.



15

Procedimiento D5

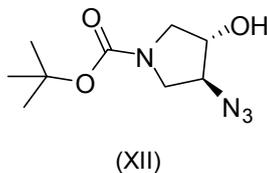
- 20 Los compuestos de derivados de N-arilo de fórmula (Ig) según lo definido a continuación en el presente documento pueden prepararse mediante una reacción de N-arilación con catálisis de paladio siguiendo procedimientos adaptados de la bibliografía (JACS 2006, 128, 6376-6390). El compuesto de fórmula (Ib) según lo definido anteriormente cuando se trata con un haluro de arilo de fórmula (VIII) definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio de fórmula (XX) y una base, preferentemente terc-butóxido de sodio en un disolvente, preferentemente THF a temperatura ambiente, proporcionará los compuestos de fórmula (Ig), en la que R_1 y R_2 tienen el significado según lo definido anteriormente.



Procedimiento E

En otro aspecto de la presente invención, se refiere a un procedimiento para obtener compuestos enantioméricamente puros de fórmula (I) según lo definido anteriormente y comprende:

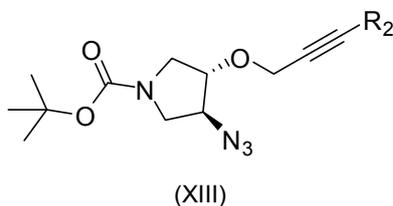
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), o su enantiómero:



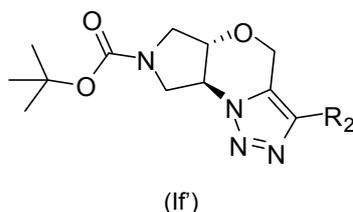
con un compuesto de fórmula (Z) en la que X es un átomo de halógeno en un disolvente orgánico:



b) calentar el compuesto resultante de fórmula general (XIII) o su enantiómero en xileno o tolueno:



15 c) hidrolizar el compuesto resultante de fórmula (If) o su enantiómero en un medio ácido:



d) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (Ib) con el compuesto (IV) en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una base y un catalizador, o con el compuesto (III) según lo definido anteriormente

en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una amina en soporte, y en la que R₂ tiene los mismos significados de la fórmula (I).

5 En términos generales, los compuestos enantioméricamente puros de fórmula general (I), pueden prepararse con una secuencia sintética similar a la ya descrita en los procedimientos A a D, pero partiendo del compuesto enantioméricamente puro de fórmula (XII). El compuesto de fórmula (XII) puede prepararse enantioméricamente puro siguiendo los procedimientos recogidos en la bibliografía (J. Org. Chem. 1997, 62, 4197-4199).

10 Los compuestos de fórmula (XII), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (Z) en un disolvente tal como preferentemente THF, en presencia de una base, preferentemente hidruro de sodio, proporcionará un compuesto de fórmula (XIII) que, cuando se calienta preferentemente a 100-130 °C en un disolvente, preferentemente tolueno o xileno, proporcionará un compuesto de fórmula (I^f). Los compuestos enantioméricamente puros de fórmula (Ib), según lo definido anteriormente, podrían prepararse eliminando el grupo protector terc-butoxicarbonilo de los compuestos de fórmula (I^f) mediante las condiciones habituales tales como tratamiento con HCl en un disolvente, preferentemente dioxano. A partir del compuesto enantioméricamente puro de fórmula (Ib), puede obtenerse el compuesto enantioméricamente puro de fórmula I siguiendo los procedimientos C y D.

15 Un aspecto de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Según lo mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) general muestran una fuerte afinidad por los receptores sigma y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por esta razón, son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de los trastornos y las enfermedades mediados por los receptores sigma, especialmente, receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de atención, memoria y aprendizaje, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias.

20 Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. El dolor se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión real o potencial de los tejidos o que se describe en cuanto a esa lesión (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor es siempre subjetivo, pueden clasificarse sus causas o síndromes.

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

40 Los materiales auxiliares o aditivos pueden seleccionarse entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o agentes conservantes, emulsionantes y/o vehículos para la aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y de las cantidades que han de utilizarse dependerá de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

45 La composición farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Para las aplicaciones orales son adecuadas las preparaciones en forma de píldoras, chicles, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes.

50 Para aplicaciones parenterales son adecuadas las preparaciones en forma de disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

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

Las aplicaciones dérmicas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

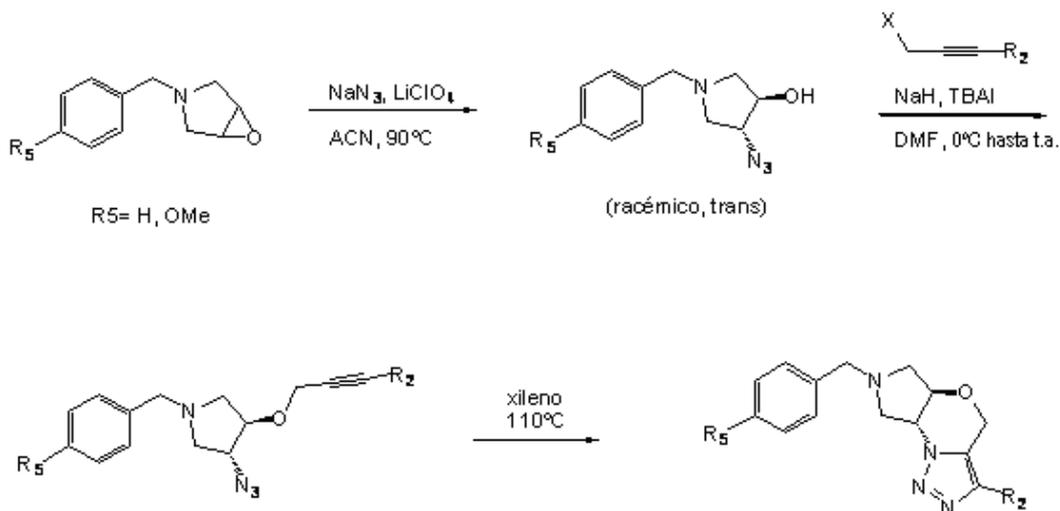
La forma preferente de aplicación rectal es por medio de supositorios.

55 La cantidad de principio activo que ha de administrarse al paciente depende del peso del paciente, del tipo de aplicación, del estado general y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente, en seres humanos se administra de

1 mg a 500 mg del compuesto activo diariamente en una o varias dosis.

A continuación se describen varios ejemplos a modo de ilustración de la invención y no la limitan en ningún modo. Los materiales de partida están comercialmente disponibles y se obtienen fácilmente mediante procedimientos conocidos a partir de sustratos comercialmente disponibles.

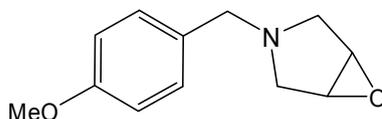
5 Esquema 1



Compuestos intermedios

A: 3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

10



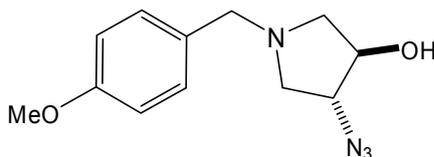
A una disolución de 4-metoxibencil-3-pirrolina (3,0 g, 15,8 mmol) en metanol (12 ml) enfriada a 0 °C, se añadió agua (3 ml) y H₂SO₄ al 96 % (1,0 ml, 19,0 mmol). Se agitó la disolución durante 10 min y se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,0 g, 20,5 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el metanol, se añadió agua (15 ml) y se neutralizó la disolución acuosa con NaOH ac. al 20 % hasta pH=7. Se extrajo la suspensión con diclorometano y se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO₃, agua y disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el resto mediante cromatografía de resolución rápida: gel de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1) en gradiente hasta acetato de etilo puro dando el compuesto del título (1,92 g, rendimiento del 59 %) como un aceite amarillo.

15

20

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,20 (d, J=8,5Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,5Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,16 (d, J=11,7Hz, 2H), 2,50 (d, J=11,7Hz, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158,67, 129,90, 130,76, 113,52, 59,26, 55,84, 55,16, 53,21. EM (EI+) m/z: 206,1 (M+H⁺), 228,1 (M+Na⁺).

B: (3,4-trans)-4-azido-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-3-ol



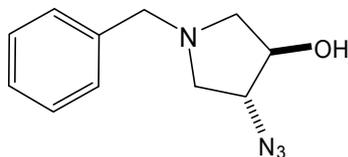
25

A una disolución de 3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (100 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadieron NaN₃ (158 mg, 2,43 mmol) y LiClO₄ (51 mg, 4,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C con agitación durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 82 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,23 (d, J=9,0Hz, 2H), 6,87 (d, J=9,0Hz, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80

(m, 1H), 3,60 (sistema AB, 2H), 3,08 (dd, $J_1=6,7\text{Hz}$, $J_2= 10,4\text{Hz}$, 1H), 2,85 (dd, $J_1=6,0\text{Hz}$, $J_2= 10,4\text{Hz}$, 1H), 2,59 (dd, $J_1=3,7\text{Hz}$, $J_2= 10,4\text{Hz}$, 1H), 2,45 (dd, $J_1=4,7\text{Hz}$, $J_2= 10,4\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,90, 130,07, 129,73, 113,80, 76,28, 67,75, 61,09, 59,81, 59,22, 55,28. EM (EI+) m/z: 249,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 271,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

C: (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol



5

A una disolución de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (7,08 g, 108 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadieron NaN_3 (7,08 g, 108 mmol) y LiClO_4 (4,70 g, 43,3 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a $95\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y disolución saturada de NaCl , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (4,28 g, rendimiento del 90 %).

10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,31 (m, 5H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,46 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137,83, 128,71, 128,39, 127,32, 76,39, 67,66, 60,54, 59,63, 57,26, 53,41. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{H}$: 219,1246, observado: 219,1241.

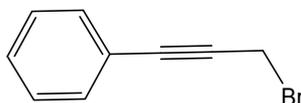
15

Procedimiento general para la síntesis de derivados de (3-bromoprop-1-ynil)benceno

A una disolución del correspondiente alcohol propargílico (3,83 mmol) en DCM anhidro (15 ml) en atmósfera de Ar , se añadió CBr_4 (5,75 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente PPh_3 (5,94 mmol). Se dejó a la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió etanol (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, hexano.

20

D: (3-bromoprop-1-ynil)benceno

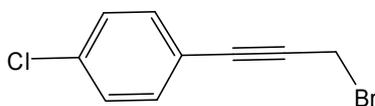


25

A partir de 3-fenilprop-2-in-1-ol (828 mg, 6,26 mmol), CBr_4 (2,49 g, 7,51 mmol), Ph_3P (2,05 g, 7,83 mmol) y DCM (15 ml), se produjo el compuesto del título (1,01 g, 83 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 4,18 (s, 2H).

E: 1-(3-bromoprop-1-ynil)-4-clorobenceno

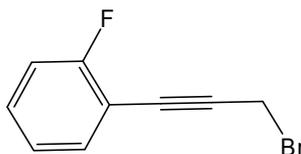


30

A partir de 3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ol (350 mg, 2,64 mmol), CBr_4 (2,67 g, 8,07 mmol), Ph_3P (2,15 g, 8,20 mmol) y DCM (10 ml), se produjo el compuesto del título (186 mg, 31 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,34 (m, 4H), 4,16 (s, 2H).

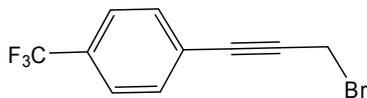
F: 1-(3-bromoprop-1-ynil)-2-fluorobenceno



35

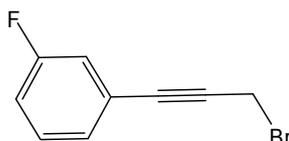
A partir de 3-(2-fluorofenil)prop-2-in-1-ol (383 mg, 2,55 mmol), CBr_4 (2,58 g, 7,77 mmol), Ph_3P (2,07 g, 7,90 mmol) y DCM (10 ml), se produjo el compuesto del título (149 mg, 27 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 4,20 (s, 2H).

G: 1-(3-bromoprop-1-inil)-4-(trifluorometil)benceno

A partir de 3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ol (768 mg, 3,83 mmol), CBr_4 (1,90 g, 5,75 mmol), Ph_3P (1,56 g, 5,94 mmol) y DCM (15 ml), se produjo el compuesto del título (742 mg, 73 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,59 (sistema AB, 4H), 4,17 (s, 2H).

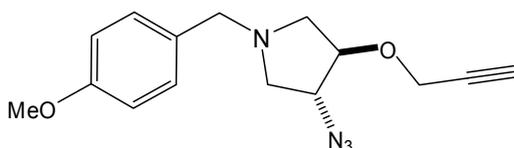
H: 1-(3-bromoprop-1-inil)-3-fluorobenceno

A partir de 3-(3-fluorofenil)prop-2-in-1-ol (614 mg, 4,08 mmol), CBr_4 (1,62 g, 4,90 mmol), Ph_3P (1,39 g, 5,31 mmol) y DCM (12 ml), se produjo el compuesto del título (634 mg, 73 %).

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,16 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162,51 (d, $J_{\text{CF}}=246\text{Hz}$), 130,11 (d, $J_{\text{CF}}=9\text{Hz}$), 127,90 (d, $J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$), 124,08 (d, $J_{\text{CF}}=9\text{Hz}$), 118,81 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 116,41 (d, $J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$), 85,46, 85,38, 14,91.

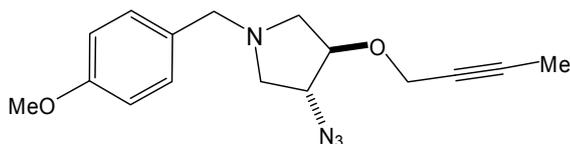
Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (II).

- 15 Se enfrió una disolución de azido-alcohol (0,8 mmol) en THF anhidro (5 ml) hasta 0 °C y se añadió NaH (1,6 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C en atmósfera de Ar durante 10 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo a 0 °C y se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (0,08 mmol) y el alquino (1,6 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida.
- 20 Purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, hexano en gradiente hasta hexano:acetato de etilo 3:1.

I: (3,4-trans)-3-azido-1-(4-metoxibencil)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidina

- 25 A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-3-ol (300 mg, 1,20 mmol), NaH (96 mg, 2,41 mmol), bromuro de propargilo (disolución al 80 % en tolueno, 0,269 ml, 2,41 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (44 mg, 0,12 mmol) y THF (10 ml), se produjo el compuesto del título (263 mg, rendimiento del 76 %).

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,24 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (sistema AB, 2H), 3,05 (dd, $J_1=6,8\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 2,85 (dd, $J_1=6,4\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 2,65 (dd, $J_1=4,2\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 2,49 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,82, 130,25, 130,04, 113,85, 83,27, 74,99, 65,11, 59,03, 58,41, 57,35, 57,11, 55,25. EM (EI+) m/z : 287,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 309,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

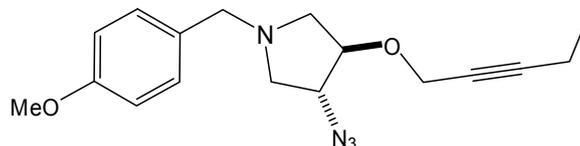
J: (3,4-trans)-3-azido-4-(but-2-iniloxi)-1-(4-metoxibencil)pirrolidina

- 35 A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-3-ol (200 mg, 0,80 mmol), NaH (64 mg, 1,61 mmol), 1-bromo-2-butino (212 mg, 1,60 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,08 mmol) y THF (5 ml), se produjo el compuesto del título (210 mg, rendimiento del 87 %).

- RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,24 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 6,87 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (sistema AB, 2H), 3,05 (dd, $J_1=6,7\text{Hz}$, $J_2=10,3\text{Hz}$, 1H), 2,84 (dd, $J_1=6,5\text{Hz}$, $J_2=10,3\text{Hz}$,

1H), 2,66 (dd, J1=3,8Hz, J2= 10,2Hz, 1H), 2,46 (dd, J1=4,5Hz, J2= 10,2Hz, 1H), 1,87 (t, J=2,3Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158,82, 130,02, 129,91, 113,70, 83,15, 82,88, 74,51, 65,14, 59,07, 58,50, 57,68, 57,39, 55,26, 3,62. EM-AR calculado para M+Na: 323,1484, observado: 323,1478.

K: (3,4-trans)-3-azido-1-(4-metoxibencil)-4-(pent-2-iniloxi)pirrolidina

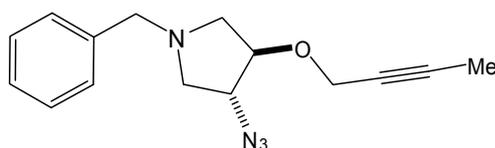


5

A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-3-ol (200 mg, 0,80 mmol), NaH (64 mg, 1,61 mmol), 1-bromo-2-pentino (236 mg, 1,60 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,08 mmol) y THF (5 ml), se produjo el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 51 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,24 (d, J=8,8Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,8Hz, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (sistema AB, 2H), 3,05 (dd, J1=6,7Hz, J2= 10,3Hz, 1H), 2,84 (dd, J1=6,2Hz, J2= 10,0Hz, 1H), 2,66 (dd, J1=4,1Hz, J2= 10,2Hz, 1H), 2,46 (dd, J1=4,7Hz, J2= 10,0Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,3Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158,81, 130,09, 129,89, 113,69, 88,93, 82,89, 74,70, 65,14, 59,07, 58,56, 57,71, 57,40, 55,24, 13,64, 12,45. EM-AR calculado para M+H: 315,1821, observado: 315,1830.

L: (3,4-trans)-3-azido-4-(but-2-iniloxi)-1-(4-metoxibencil)pirrolidina

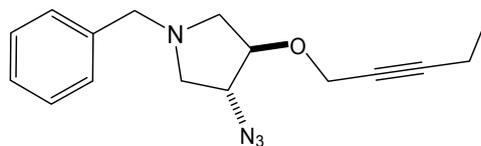


15

A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (479 mg, 2,19 mmol), NaH (175 mg, 4,38 mmol), 1-bromo-2-butino (583 mg, 4,38 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (81 mg, 0,21 mmol) y THF (10 ml), se produjo el compuesto del título (456 mg, rendimiento del 77 %).

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,33 (m, 5H), 4,15 (s, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,09 (dd, J1=6,7Hz, J2= 10,3Hz, 1H), 2,86 (dd, J1=6,5Hz, J2= 10,3Hz, 1H), 2,69 (dd, J1=4,0Hz, J2= 10,3Hz, 1H), 2,50 (dd, J1=4,4Hz, J2= 10,0Hz, 1H), 1,87 (t, J=2,3Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 138,02, 128,72, 128,34, 127,20, 83,15, 82,91, 74,53, 65,16, 60,45, 58,65, 57,70, 57,55, 3,62. EM-AR calculado para M+H: 271,1559, observado: 271,1563.

M: (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(pent-2-iniloxi)pirrolidina

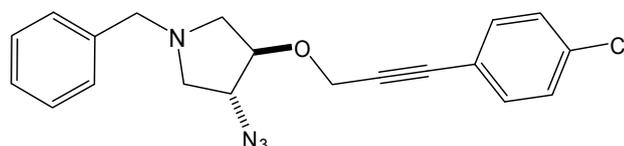


25

A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (414 mg, 1,89 mmol), NaH (151 mg, 3,79 mmol), 1-bromo-2-pentino (557 mg, 3,79 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (70 mg, 0,189 mmol) y THF (10 ml), se produjo el compuesto del título (484 mg, rendimiento del 90 %).

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (m, 5H), 4,17 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,09 (dd, J1=6,6Hz, J2= 10,0Hz, 1H), 2,86 (dd, J1=6,5Hz, J2= 10,2Hz, 1H), 2,69 (dd, J1=3,9Hz, J2= 10,2Hz, 1H), 2,50 (dd, J1=4,8Hz, J2= 10,0Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,16 (t, J=7,6Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 138,01, 128,73, 128,33, 127,20, 88,97, 82,90, 74,67, 65,15, 59,76, 58,67, 57,74, 57,53, 13,64, 12,45. EM-AR calculado para M+H: 285,1715, observado: 285,1712.

N: (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(4-clorofenil)prop-2-iniloxi)pirrolidina



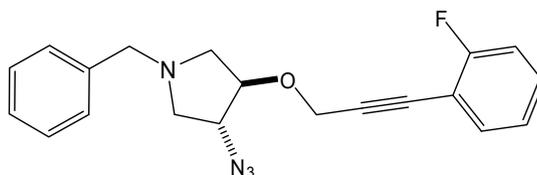
35

A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (150 mg, 0,68 mmol), NaH (55 mg, 1,37 mmol), 1-(3-bromoprop-

1-inil)-4-clorobenceno (157 mg, 0,68 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,068 mmol) y THF (5 ml), se produjo el compuesto del título (154 mg, rendimiento del 61 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,34 (m, 9H), 4,41 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,65 (sistema AB, 2H), 3,10 (dd, $J_1=6,5\text{Hz}$, $J_2=10,0\text{Hz}$, 1H), 2,90 (dd, $J_1=6,5\text{Hz}$, $J_2=10,0\text{Hz}$, 1H), 2,70 (dd, $J_1=3,9\text{Hz}$, $J_2=10,1\text{Hz}$, 1H), 2,56 (dd, $J_1=4,7\text{Hz}$, $J_2=10,1\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137,95, 134,72, 133,03, 128,74, 128,69, 128,37, 127,26, 120,84, 85,62, 85,49, 83,37, 65,18, 59,77, 58,63, 57,92, 57,53. EM-AR calculado para M+H: 367,1326, observado: 367,1313.

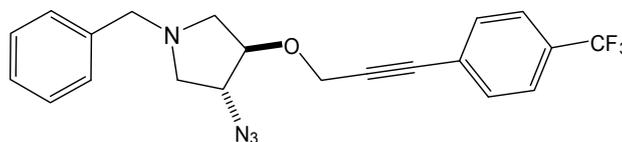
O: (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(2-fluorofenil)prop-2-iniloxi)pirrolidina



10 A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (150 mg, 0,68 mmol), NaH (55 mg, 1,37 mmol), 1-(3-bromoprop-1-inil)-2-fluorobenceno (146 mg, 0,68 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,068 mmol) y THF (5 ml), se produjo el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 50 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,44 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,10 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,66 (sistema AB, 2H), 3,12 (dd, $J_1=6,5\text{Hz}$, $J_2=10,4\text{Hz}$, 1H), 2,90 (dd, $J_1=6,5\text{Hz}$, $J_2=9,8\text{Hz}$, 1H), 2,71 (dd, $J_1=4,1\text{Hz}$, $J_2=10,1\text{Hz}$, 1H), 2,59 (dd, $J_1=4,4\text{Hz}$, $J_2=10,1\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 163,0 (d, $J_{\text{CF}}=252\text{Hz}$), 137,98, 133,65, 130,40 (d, $J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$), 128,74, 128,36, 127,22, 123,94 (d, $J_{\text{CF}}=4\text{Hz}$), 115,50 (d, $J_{\text{CF}}=24\text{Hz}$), 110,90 (d, $J_{\text{CF}}=20\text{Hz}$), 89,74, 83,43, 80,18, 65,19, 59,77, 58,65, 57,98, 57,47. EM-AR calculado para M+H: 351,1621, observado: 351,1621.

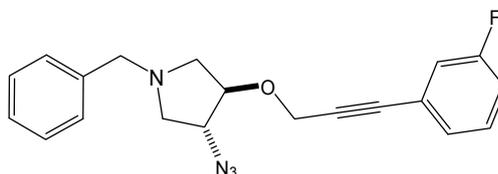
P:(3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-iniloxi)pirrolidina



20 A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (150 mg, 0,68 mmol), NaH (55 mg, 1,37 mmol), 1-(3-bromoprop-1-inil)-4-(trifluorometil)benceno (219 mg, 1,03 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,068 mmol) y THF (5 ml), se produjo el compuesto del título (95 mg, rendimiento del 35 %).

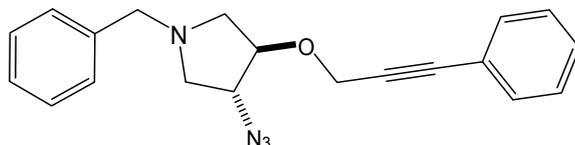
25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,58 (sistema AB, 4H), 7,30 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,66 (sistema AB, 2H), 3,11 (dd, $J_1=6,6\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 2,93 (dd, $J_1=6,6\text{Hz}$, $J_2=10,1\text{Hz}$, 1H), 2,72 (dd, $J_1=4,0\text{Hz}$, $J_2=10,1\text{Hz}$, 1H), 2,58 (dd, $J_1=4,6\text{Hz}$, $J_2=10,1\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137,93, 132,02, 130,22 (q, $J=32\text{Hz}$), 128,74, 128,38, 127,27, 125,26 (c, $J=4\text{Hz}$), 124,27 (c, $J=272\text{Hz}$), 87,02, 85,34, 83,49, 65,19, 59,76, 58,59, 57,85, 57,52. EM-AR calculado para M+H: 401,1589, observado: 401,1594.

Q: (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(3-fluorofenil)prop-2-iniloxi)pirrolidina



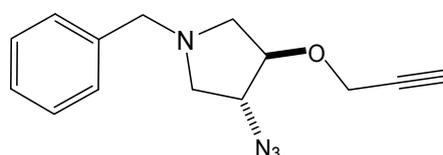
30 A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (100 mg, 0,73 mmol), NaH (58 mg, 1,46 mmol), 1-(3-bromoprop-1-inil)-3-fluorobenceno (234 mg, 1,09 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (81 mg, 0,21 mmol) y THF (5 ml), se produjo el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 47 %).

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,36 (m, 4H), 7,30 (m, 5H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,66 (sistema AB, 2H), 3,12 (dd, $J_1=6,5\text{Hz}$, $J_2=10,0\text{Hz}$, 1H), 2,92 (dd, $J_1=6,5\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 2,72 (dd, $J_1=4,0\text{Hz}$, $J_2=10,0\text{Hz}$, 1H), 2,58 (dd, $J_1=4,5\text{Hz}$, $J_2=10,0\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162,30 (d, $J_{\text{CF}}=252\text{Hz}$), 137,95, 129,95 (d, $J=8\text{Hz}$), 128,80, 128,39, 127,70 (d, $J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$), 127,28, 124,20 (d, $J_{\text{CF}}=9\text{Hz}$), 118,60 (d, $J_{\text{CF}}=22\text{Hz}$), 116,10 (d, $J_{\text{CF}}=22\text{Hz}$), 85,53, 85,47, 83,41, 65,18, 59,77, 58,62, 57,86, 57,52. EM-AR calculado para M+H: 351,1621, observado: 351,1622.

R: (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-fenilprop-2-iniloxi)pirrolidina

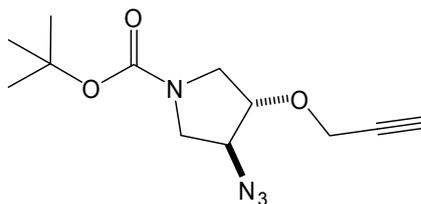
5 A partir de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (200 mg, 0,91 mmol), NaH (73 mg, 1,83 mmol), (3-bromoprop-1-inil)benceno (303 mg, 1,55 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (203 mg, 0,54 mmol) y THF (5 ml), se produjo el compuesto del título (254 mg, rendimiento del 84 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 8H), 4,45 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,68 (sistema AB, 2H), 3,15 (dd, $J_1=6,6\text{Hz}$, $J_2=10,3\text{Hz}$, 1H), 2,92 (dd, $J_1=6,6\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 2,72 (dd, $J_1=3,9\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 2,60 (dd, $J_1=4,7\text{Hz}$, $J_2=10,3\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 138,03, 131,83, 128,77, 128,65, 128,40, 128,36, 127,27, 122,42, 86,78, 84,55, 83,31, 65,21, 59,80, 58,70, 58,01, 57,53. EM-AR calculado para M+H: 333,1715, observado: 333,1709.

S: (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidina

15 A una suspensión de NaH (0,50 g, 20,6 mmol) en THF seco (20 ml) enfriada a -15°C , en atmósfera de nitrógeno, una disolución de (3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-ol (3,0 g, 13,7 mmol) en THF seco (10 ml). Tras 30 minutos de agitación, se añadió bromuro de propargilo (disolución al 80 % en tolueno, 2,30 ml, 20,6 mmol), y se dejó calentar la mezcla de reacción a t.a. y se agitó durante 16 horas. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (3,5 g, rendimiento del 99 %).

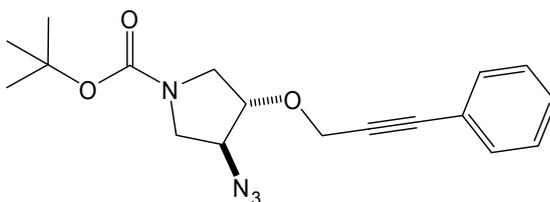
20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,33 (m, 5H), 4,20 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (sistema AB, 2H), 3,08 (dd, $J_1=6,4\text{Hz}$, $J_2=10,3\text{Hz}$, 1H), 2,89 (dd, $J_1=6,7\text{Hz}$, $J_2=10,6\text{Hz}$, 1H), 2,70 (dd, $J_1=4,1\text{Hz}$, $J_2=10,3\text{Hz}$, 1H), 2,52 (dd, $J_1=4,5\text{Hz}$, $J_2=10,3\text{Hz}$, 1H), 2,48 (t, $J=2,5\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137,93, 128,71, 128,36, 127,25, 83,28, 79,11, 75,00, 65,12, 59,72, 58,52, 57,47, 57,14. EM-AR calculado para M+H: 257,1402, observado: 257,1402.

Preparación de la fórmula (XIII)**25 T: (3S,4S)-3-azido-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

30 A partir de (3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,09 mmol), NaH (57 mg, 1,42 mmol), bromuro de propargilo (disolución al 80 % en tolueno, 0,32 ml, 2,19 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (283 mg, 0,76 mmol) y THF (8 ml), se produjo el compuesto del título (268 mg, rendimiento del 92 %) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 4,20 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 1,43 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,16, 80,51, 79,73, 75,42, 63,39, 62,48, 56,91, 49,33, 48,59, 48,56, 48,23. EM (EI+) m/z: 289,1 (M+Na $^+$).

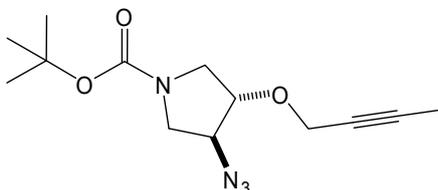
V: (3S,4S)-3-azido-4-(3-fenilprop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A partir de (3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,43 mmol), NaH (23 mg, 0,57 mmol), (3-bromoprop-1-ynil)benceno (102 mg, 0,52 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,30 mmol) y THF (4 ml), se produjo el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 80 %) como un aceite amarillo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 4,44 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,13, 131,67, 128,71, 128,29, 122,04, 87,11, 83,96, 80,59, 79,87, 79,64, 63,40, 62,61, 57,81, 49,43, 48,72, 48,59, 48,15, 28,32. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 365,1590, observado: 365,1575.

W: (3S,4S)-3-azido-4-(but-2-yn-1-yloxy)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

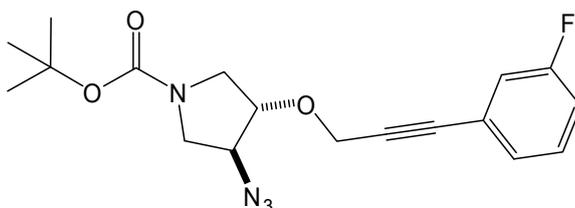


10

A partir de (3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,43 mmol), NaH (23 mg, 0,57 mmol), 1-bromo-2-butino (117 mg, 0,87 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,30 mmol) y THF (4 ml), se produjo el compuesto del título (118 mg, rendimiento del 96 %) como un aceite incoloro.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 4,14 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,82 (t, $J=2,3\text{Hz}$, 3H), 1,41 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,31, 83,36, 80,12, 79,74, 79,17, 74,02, 63,45, 62,49, 57,43, 49,37, 48,62, 48,55, 48,20, 28,27, 3,42. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 303,1433, observado: 303,1431.

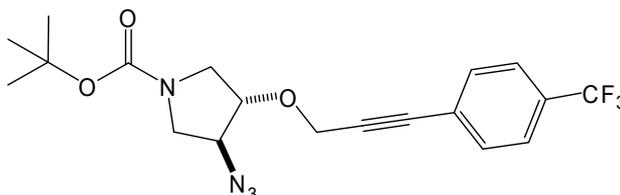
X: (3S,4S)-3-azido-4-(3-(3-fluorofenil)prop-2-yn-1-yloxy)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 A partir de (3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,43 mmol), NaH (23 mg, 0,57 mmol), 1-(3-bromoprop-1-ynil)-3-fluorobenceno (112 mg, 0,52 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,30 mmol) y THF (4 ml), se produjo el compuesto del título (144 mg, rendimiento del 91 %) como un aceite amarillo.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162,21 (d, $J_{\text{CF}}=247\text{Hz}$), 154,11, 129,90 (d, $J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$), 127,56, 123,85 (d, $J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$), 118,50 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 116,03 (d, $J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$), 85,78, 85,00, 80,72, 79,90, 79,79, 63,49, 62,58, 57,67, 57,60, 49,43, 48,67, 48,57, 48,14, 28,31. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 383,1495, observado: 383,1502.

Y: (3S,4S)-3-azido-4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-yn-1-yloxy)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



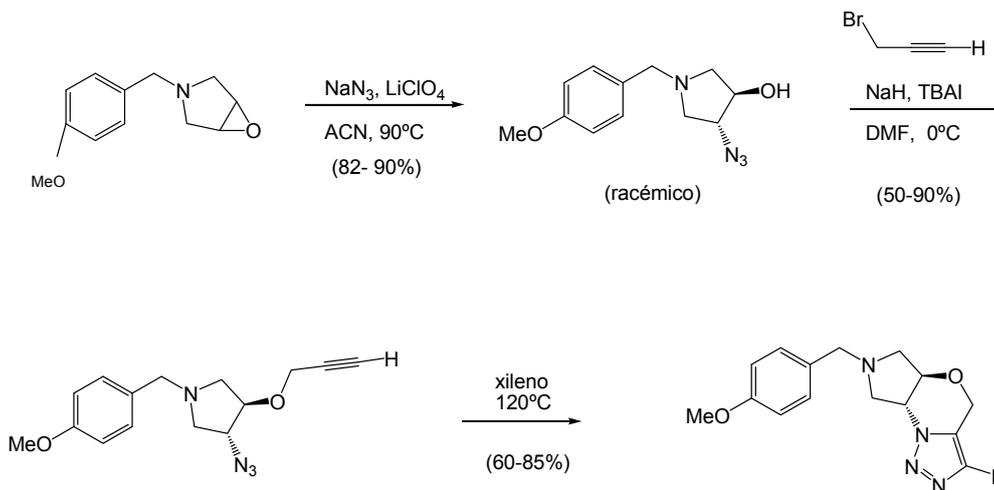
- 30 A partir de (3S,4S)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,43 mmol), NaH (23 mg, 0,57

mmol), 1-(3-bromoprop-1-ynil)-4-(trifluorometil)benceno (138 mg, 0,52 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (113 mg, 0,30 mmol) y THF (4 ml), se produjo el compuesto del título (73 mg, rendimiento del 40 %) como un aceite amarillo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,55 (sistema AB, 4H), 4,46 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,16, 131,95, 130,46 (d, $J_{\text{CF}}=32\text{Hz}$), 125,87, 125,28 (c, $J_{\text{CF}}=4\text{Hz}$), 125,25, 123,89 (d, $J_{\text{CF}}=272\text{Hz}$), 86,52, 85,65, 80,86, 79,99, 63,54, 62,63, 57,66, 49,44, 48,68, 48,60, 48,23, 28,37. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 433,1463, observado: 433,1460.

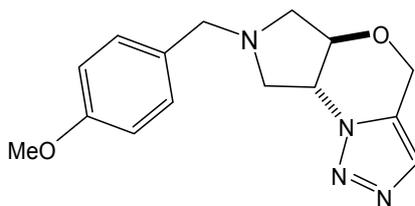
Ejemplos 1-9

Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ia)



Se calentó una disolución de azido-alquino en tolueno o xileno a 110 °C durante 16 horas o hasta que el análisis por CCF mostró que se había completado la reacción. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el resto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, hexano:acetato de etilo (3:1) en gradiente hasta acetato de etilo puro.

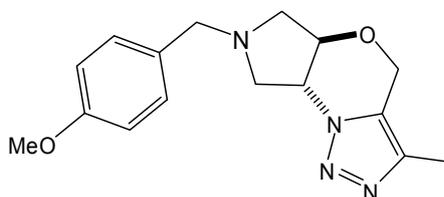
- 15 **Ejemplo 1:** (5a,8a-trans)-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [1])



A partir de (3,4-trans)-3-azido-1-(4-metoxibencil)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidina (137 mg, 0,47 mmol) y tolueno (6 ml) se produjo el compuesto del título (97 mg, rendimiento del 71 %) como un sólido blanco. P.f. 150-151 °C.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,52 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 6,88 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 5,11 (sistema AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (dd, $J_1=7,1\text{Hz}$, $J_2=9,4\text{Hz}$, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,00 (t, $J=9,5\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,94, 130,78, 130,24, 129,77, 128,71, 113,88, 79,28, 63,86, 60,14, 58,89, 55,28, 51,65, 50,59. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{H}$: 287,1508, observado: 287,1503.

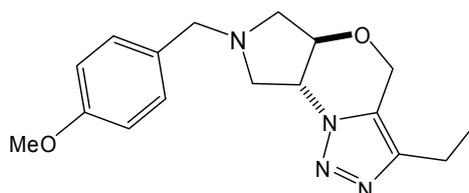
- 25 **Ejemplo 2:** (5a,8a-trans)-7-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [2])



El ejemplo 2 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-4-(but-2-iniloxi)-1-(4-metoxibencil)pirrolidina (120 mg, 0,40 mmol) y tolueno (6 ml) produciendo el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 67 %) como un sólido amarillo.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,23 (d, J= 8,6Hz, 2H), 6,86 (d, J= 8,6Hz, 2H), 5,00 (sistema AB, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (dd, J1=7,0Hz, J2= 9,4Hz, 1H), 3,14 (dd, J1=7,4Hz, J2= 9,2Hz, 1H), 3,08 (t, J=9,9Hz, 1H), 2,97 (t, J=9,5Hz, 1H), 2,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,91, 137,54, 130,25, 129,78, 127,26, 113,85, 79,14, 63,74, 60,16, 58,93, 55,26, 51,64, 50,55, 10,14. EM-AR calculado para M+H: 301,1665, observado: 301,1664.

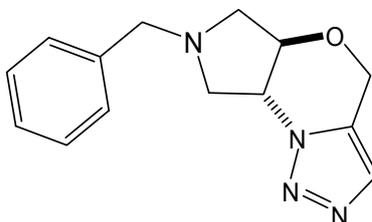
10 **Ejemplo 3:** (5a,8a-trans)-3-etil-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [3])



El ejemplo 3 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-(4-metoxibencil)-4-(pent-2-iniloxi)pirrolidina (120 mg, 0,38 mmol) y tolueno (5 ml) produciendo el compuesto del título (58 mg, rendimiento del 48 %) como un sólido amarillo.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,24 (d, J= 8,6Hz, 2H), 6,88 (d, J= 8,6Hz, 2H), 5,04 (sistema AB, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (dd, J1=7,1Hz, J2= 9,4Hz, 1H), 3,16 (dd, J1=7,4Hz, J2= 9,1Hz, 1H), 3,10 (t, J=9,9Hz, 1H), 2,97 (t, J=9,5Hz, 1H), 2,66 (c, J=7,6Hz, 2H), 1,25 (t, J=7,6Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,93, 143,35, 130,24, 129,80, 126,71, 113,87, 79,14, 63,86, 60,18, 58,95, 55,28, 51,67, 50,60, 18,63, 13,18. EM-AR calculado para M+H: 315,1821, observado: 315,1813.

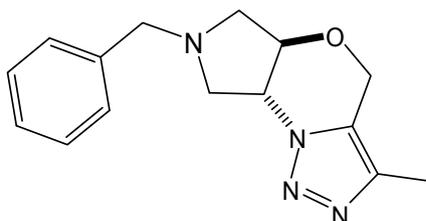
20 **Ejemplo 4:** (5a,8a-trans)-7-bencil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [4])



25 El ejemplo 4 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidina (1,44 g, 5,60 mmol) y xileno (40 ml) produciendo el compuesto del título (1,25 g, rendimiento del 87 %) como sólido amarillo. P.f. 101-102 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,53 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), 5,12 (sistema AB, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,71 (dd, J1=7,5Hz, J2= 9,7Hz, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,02 (t, J=9,7Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 138,23, 130,79, 128,72, 128,55, 128,51, 127,39, 79,29, 63,87, 60,82, 58,91, 51,84, 50,79. EM-AR calculado para M+H: 257,1402, observado: 257,1401.

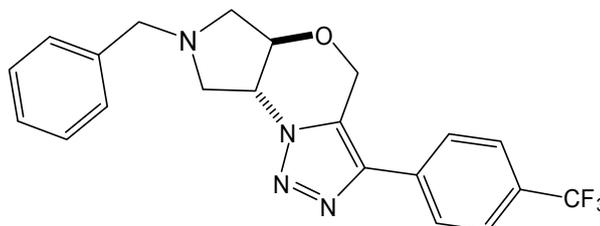
30 **Ejemplo 5:** (5a,8a-trans)-7-bencil-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [5])



35 El ejemplo 5 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-4-(but-2-iniloxi)-1-(4-metoxibencil)pirrolidina (150 mg, 0,50 mmol) y tolueno (6 ml) produciendo el compuesto del título (136 mg, rendimiento del 93 %) como un sólido amarillo. P.f. 103-104 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,32 (m, 5H), 5,01 (sistema AB, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,67 (dd, $J_1=7,1\text{Hz}$, $J_2=9,4\text{Hz}$, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,99 (t, $J=9,7\text{Hz}$, 1H), 2,25 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 138,25, 137,57, 128,56, 128,49, 127,36, 127,24, 79,17, 63,76, 60,85, 58,97, 51,84, 50,76, 10,16. EM-AR calculado para M+H: 293,1378, observado: 293,1372.

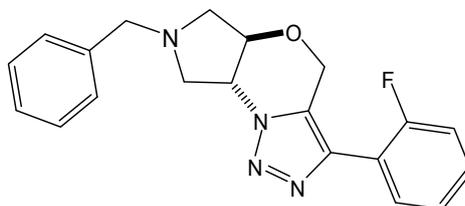
- 5 **Ejemplo 6:** (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [6])



- 10 El ejemplo 6 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-iniloxi)-pirrolidina (87 mg, 0,21 mmol) y tolueno (5 ml) produciendo el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 86 %) como un sólido marrón claro. P.f. 137-138 °C.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,75 (sistema AB, 4H), 7,36 (m, 5H), 5,32 (sistema AB, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (sistema AB, 2H), 3,75 (dd, $J_1=7,1\text{Hz}$, $J_2=9,4\text{Hz}$, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,06 (t, $J=9,4\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 140,50, 138,15, 134,22, 129,80 (c, $J_{\text{CF}}=33\text{Hz}$), 128,56, 128,06, 127,45, 126,16, 125,90 (c, $J_{\text{CF}}=4\text{Hz}$), 123,90 (c, $J_{\text{CF}}=271\text{Hz}$), 79,05, 64,81, 60,81, 59,20, 51,80, 50,75. EM-AR calculado para M+H: 401,1589, observado: 401,1580.

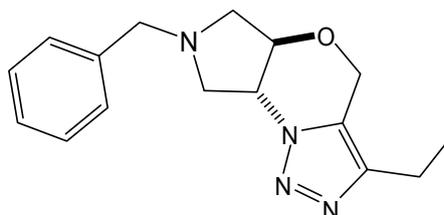
- Ejemplo 7:** (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro pirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [7])



- 20 El ejemplo 7 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(2-fluorofenil)prop-2-iniloxi)pirrolidina (110 mg, 0,31 mmol) y tolueno (5 ml) produciendo el compuesto del título (73 mg, rendimiento del 66 %) como un sólido marrón claro. P.f. 146-147 °C.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,98 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 5,21 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (sistema AB, 2H), 3,75 (dd, $J_1=7,3\text{Hz}$, $J_2=9,8\text{Hz}$, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,05 (t, $J=9,8\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,90 (d, $J_{\text{CF}}=247\text{Hz}$), 138,26, 136,87, 130,20 (d, $J_{\text{CF}}=5\text{Hz}$), 130,10 (d, $J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$), 128,77, 128,59, 128,53, 124,77, 118,40 (d, $J_{\text{CF}}=15\text{Hz}$), 115,70 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 79,01, 65,10, 60,87, 59,23, 51,89, 50,84. EM-AR calculado para M+H: 351,1621, observado: 351,1631.

- Ejemplo 8:** (5a,8a-trans)-7-bencil-3-etil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [8])

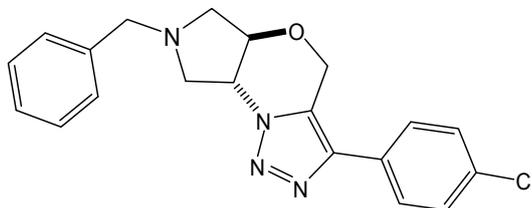


- 30 El ejemplo 8 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(pent-2-iniloxi)pirrolidina (130 mg, 0,31 mmol) y xileno (5 ml) produciendo el compuesto del título (103 mg, rendimiento del 79 %) como un sólido marrón claro. P.f. 106-107 °C.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,34 (m, 5H), 5,10 (sistema AB, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,02 (t, $J=9,5\text{Hz}$, 1H), 2,67 (c, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 1,26 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143,37, 138,19, 128,58, 128,50, 127,39, 126,70, 79,14, 63,89, 60,86, 58,96, 51,87, 50,81, 18,64, 13,19. EM-

AR calculado para M+H: 285,1715, observado: 285,1714.

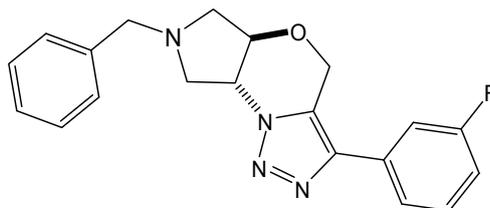
Ejemplo 9: (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(4-clorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo-[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [9])



- 5 El ejemplo 9 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1, a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(4-clorofenil)prop-2-iniloxi)pirrolidina (115 mg, 0,31 mmol) y xileno (5 ml) produciendo el compuesto del título (89 mg, rendimiento del 77 %) como un sólido blanco. P.f. 197-198 °C.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,60 (d, J=7,9Hz, 2H), 7,44 (d, J=7,9Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 5,28 (sistema AB, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,06 (t, J=9,3Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 140,81, 138,05, 133,87, 129,25, 129,20, 128,60, 128,56, 127,49, 127,28, 127,22, 78,97, 64,83, 60,82, 59,13, 51,83, 50,77. EM-AR calculado para M+H: 367,1326, observado: 367,1333.

Ejemplo 10: (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(3-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [10])



- 15 El ejemplo 10 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1 a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-(3-fluorofenil)prop-2-iniloxi)pirrolidina (110 mg, 0,31 mmol) y xileno (5 ml) produciendo el compuesto del título (93 mg, rendimiento del 85 %) como sólido marrón claro. P.f. 121-122 °C.

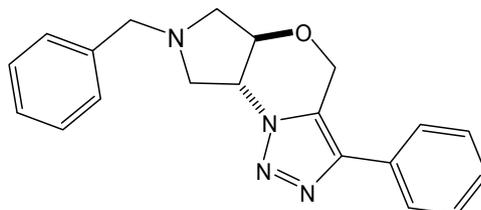
20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,41 (m, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,28 (sistema AB, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,94 (sistema AB, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,05 (t, J=9,7Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163,16 (d, J_{CF}=246Hz), 140,70, 132,90 (d, J_{CF}=9Hz), 130,60 (d, J_{CF}=9Hz), 128,57, 128,55, 127,57, 127,44, 121,57 (d, J_{CF}=3Hz), 114,86 (d, J_{CF}=22Hz), 113,00 (d, J_{CF}=22Hz), 78,97, 64,80, 60,82, 59,14, 51,84, 50,77. EM-AR calculado para M+H: 351,1621, observado: 351,1621.

Se obtuvieron los enantiómeros puros mediante purificación por HPLC: Chiralcel OD-H, 4,6 mm x 250 mm, n-hexano:2-propanol (80:20) isocrático, 0,7 ml/min, 254 nm.

- 25 **Ejemplo 10a:** (5aR,8aR)-7-bencil-3-(3-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina: tiempo de retención: 35,8 min.

Ejemplo 10b: (5aS,8aS)-7-bencil-3-(3-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina: tiempo de retención: 46,9 min.

- 30 **Ejemplo 11:** (5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [11])

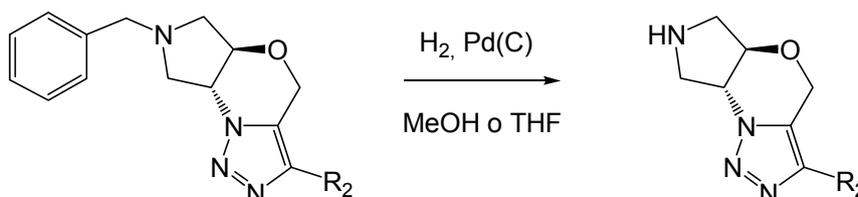


El ejemplo 11 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 1 a partir de (3,4-trans)-3-azido-1-bencil-4-(3-fenilprop-2-iniloxi)pirrolidina (170 mg, 0,51 mmol) y xileno (7 ml) produciendo el compuesto del título (144 mg, rendimiento del 85 %) como sólido marrón claro. P.f. 154-155 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,65 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,46 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 7,31 (m, 6H), 5,29 (sistema AB, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (sistema AB, 2H), 3,74 (dd, $J_1=7,0\text{Hz}$, $J_2=9,6\text{Hz}$, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,05 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 141,79, 138,17, 130,76, 128,98, 128,60, 128,54, 128,02, 127,44, 127,12, 126,09, 78,97, 64,95, 60,85, 59,12, 51,88, 50,82. EM-AR calculado para M+H: 333,1715, observado: 333,1704.

5

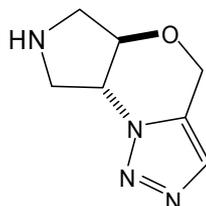
Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ib)



Se purgó con argón una disolución del correspondiente compuesto de N-bencilo en metanol o THF, y se añadió Pd/C al 10 %. Se purgó la mezcla de nuevo con argón y después de ello con hidrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 48 horas o hasta que el análisis de CCF mostró que se había completado la reacción. Se purgó la suspensión con argón, se filtró sobre celite y se lavó con diclorometano. Se concentró el filtrado hasta sequedad dando el producto.

10

Ejemplo 12: (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [12])



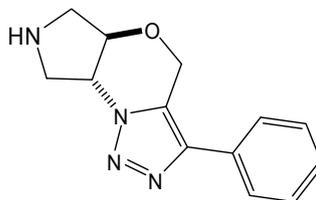
15

A partir de (5a,8a-trans)-3-etil-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (1,08 g, 4,24 mmol), Pd/C al 10 % (220 mg) y metanol (20 ml) se produjo el compuesto del título (0,68 g, rendimiento del 97 %) como sólido blanco. P.f. 217 °C dec.

20

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,53 (s, 1H), 5,14 (sistema AB, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,37 (dd, $J_1=7,2\text{Hz}$, $J_2=9,5\text{Hz}$, 1H), 3,23 (t, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 3,07 (t, $J=10,1\text{Hz}$, 1H), 2,00 (sa, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 130,82, 128,68, 80,60, 64,04, 59,72, 45,16, 44,41. EM-AR calculado para M+H: 167,0933, observado: 167,0936.

Ejemplo 13: (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [13])



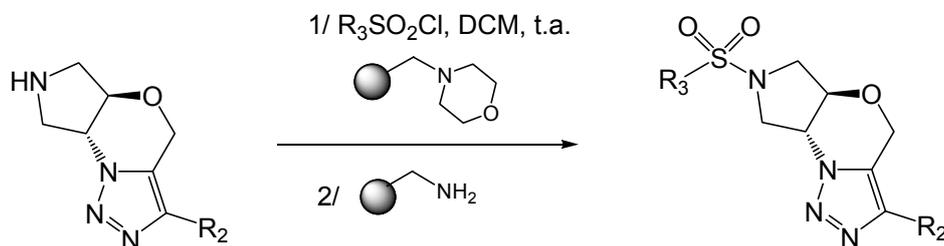
25

El ejemplo 13 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 12 a partir de (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(3-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (1,37 g, 4,12 mmol), Pd/C al 10 % (300 mg) y THF (50 ml) produciendo el compuesto del título (0,90 g, rendimiento del 90 %) como un sólido blanco. P.f. 165-167 °C.

30

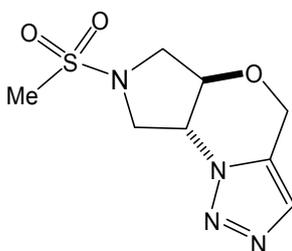
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,68 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,36 (sistema AB, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,96 (dd, $J_1=7,2\text{Hz}$, $J_2=10,2\text{Hz}$, 1H), 3,44 (dd, $J_1=7,0\text{Hz}$, $J_2=9,5\text{Hz}$, 1H), 3,31 (t, $J=10,3\text{Hz}$, 1H), 3,14 (t, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 1,82 (sa, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 141,81, 130,74, 128,98, 128,05, 127,12, 126,11, 80,36, 65,12, 60,01, 45,24, 44,53. EM-AR calculado para M+Na: 265,1065, observado: 265,1074.

Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ic)



5 Se cargó un vial de 10 ml con morfolinometil-poliestireno (1,35 mmol) y se añadió diclorometano anhidro (2 ml). Tras agitar la mezcla durante 15 minutos para hinchar la resina, se añadieron una disolución de amina 6a-b (0,3 mmol) en diclorometano (1 ml) y el correspondiente cloruro de sulfonilo (0,45 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas o hasta que el análisis de CCF mostró que se había completado la reacción. Se añadió poliestireno aminometilado (0,36 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Se filtró la resina y se concentró el filtrado hasta sequedad dando el producto.

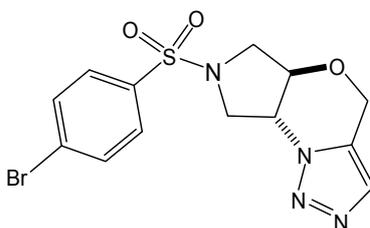
10 **Ejemplo 14:** (5a,8a-trans)-7-(metilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [14])



15 A partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,30 mmol), morfolinometil-PS (320 mg, 1,35 mmol), metilcloruro de sulfonilo (52 mg, 0,45 mmol) y PS-aminometilado (132 mg, 0,35 mmol), se produjo el compuesto del título (52 mg, 71 %). P.f. 204-206 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,60 (s, 1H), 5,21 (sistema AB, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,64 (t, J=9,8Hz, 1H), 3,46 (t, J=9,2Hz, 1H), 2,97 (s, 3H). EM-AR calculado para M+Na: 267,0528, observado: 267,0527.

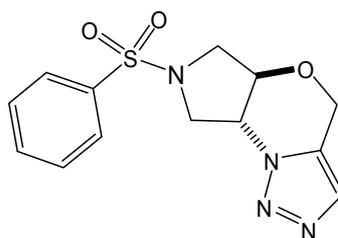
20 **Ejemplo 15:** (5a,8a-trans)-7-(4-bromofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [15])



25 El ejemplo 15 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 14 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,30 mmol), morfolinometil-PS (320 mg, 1,35 mmol), cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (115 mg, 0,45 mmol) y PS-aminometilado (330 mg, 0,36 mmol), produciendo el compuesto del título (104 mg, 90 %). P.f. 220-221 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,76 (sistema AB, 4H), 7,55 (s, 1H), 5,13 (sistema AB, 2H), 4,41 (dd, J1=7,1Hz, J2=9,8Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,52 (t, J=10,2Hz, 1H), 3,36 (t, J=9,6Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 135,86, 132,90, 130,31, 128,95, 128,75, 128,60, 77,77, 63,90, 57,61, 47,31, 46,58. EM-AR calculado para M+Na: 406,9789, observado: 406,9781.

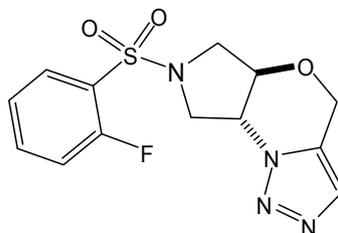
30 **Ejemplo 16:** (5a,8a-trans)-7-(fenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [16])



5 El ejemplo 16 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 14 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (40 mg, 0,24 mmol), morfolinometil-PS (270 mg, 0,94 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (63 mg, 0,36 mmol) y PS-aminometilado (230 mg, 0,25 mmol), produciendo el compuesto del título (55 mg, 75 %). P.f. 168-170 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,90 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,11 (sistema AB, 2H), 4,41 (dd, $J_1=7,3\text{Hz}$, $J_2=9,8\text{Hz}$, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,92 (dd, $J_1=7,3\text{Hz}$, $J_2=9,1\text{Hz}$, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (t, $J=10,1\text{Hz}$, 1H), 3,36 (t, $J=9,7\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 136,70, 133,44, 130,35, 129,60, 128,93, 127,30, 77,49, 63,88, 57,61, 47,29, 46,54. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 329,0684, observado: 329,0692.

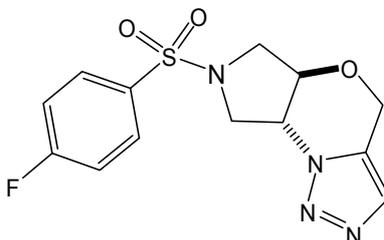
10 **Ejemplo 17:** (5a,8a-trans)-7-(2-fluorofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [17])



15 El ejemplo 17 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 14 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (35 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (225 mg, 0,94 mmol), cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (58 mg, 0,31 mmol) y PS-aminometilado (230 mg, 0,25 mmol), produciendo el compuesto del título (55 mg, 81 %). P.f. 178-180 °C.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,95 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,16 (sistema AB, 2H), 4,50 (dd, $J_1=7,2\text{Hz}$, $J_2=9,5\text{Hz}$, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,59 (t, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 3,45 (t, $J=9,4\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,70 (d, $J_{\text{CF}}=250\text{Hz}$), 135,60 (d, $J_{\text{CF}}=9\text{Hz}$), 131,41, 130,46, 128,94, 125,85 (d, $J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$), 124,83 (d, $J_{\text{CF}}=4\text{Hz}$), 117,38 (d, $J_{\text{CF}}=25\text{Hz}$), 77,57, 63,93, 57,81, 47,04, 46,27. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 347,0590, observado: 347,0590.

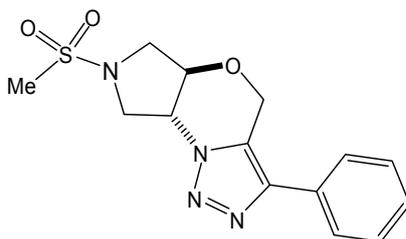
Ejemplo 18: (5a,8a-trans)-7-(4-fluorofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo-[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [18])



25 El ejemplo 18 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 14 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (35 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (225 mg, 0,94 mmol), cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (58 mg, 0,31 mmol) y PS-aminometilado (230 mg, 0,25 mmol), produciendo el compuesto del título (47 mg, 69 %). P.f. 208-209 °C.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,92 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 5,12 (sistema AB, 2H), 4,40 (dd, $J_1=7,3\text{Hz}$, $J_2=9,7\text{Hz}$, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,51 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 3,35 (t, $J=9,4\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 165,50 (d, $J_{\text{CF}}=255\text{Hz}$), 132,94 (d, $J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$), 130,35, 130,00 (d, $J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$), 128,95, 116,90 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 77,20, 63,90, 57,60, 47,28, 46,53. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 347,0590, observado: 347,0587.

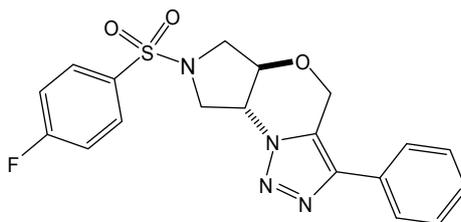
Ejemplo 19: (5a,8a)-7-(metilsulfonil)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [19])



El ejemplo 19 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 14 a partir de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (100 mg, 0,41 mmol), morfolinometil-PS (442 mg, 1,85 mmol), metilcloruro de sulfonilo (72 mg, 0,62 mmol) y PS-aminometilado (183 mg, 0,49 mmol), produciendo el compuesto del título (30 mg, 23 %). P.f. 293-295 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,36 (sistema AB, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,96 (dd, $J_1=7,2\text{Hz}$, $J_2=9,0\text{Hz}$), 3,67 (t, $J=9,5\text{Hz}$, 1H), 3,47 (t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 2,97 (s, 3H). EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 343,0841, observado: 343,0849.

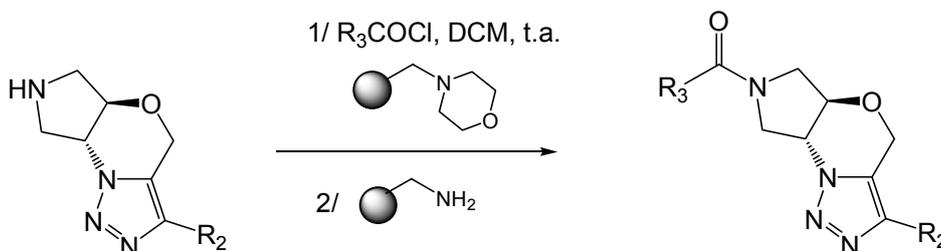
Ejemplo 20: (5a,8a-trans)-7-(4-fluorofenilsulfonil)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [20])



El ejemplo 20 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 14 a partir de una disolución de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (40 mg, 0,16 mmol), en DCM (4 ml) y añadiendo diisopropiletilamina (32 mg, 0,24 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. Apareció un sólido, que se filtró dando el compuesto del título (57 mg, 86 %). P.f. 287-288 °C.

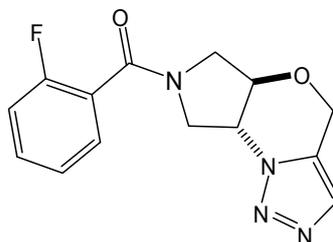
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,96 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,30 (sistema AB, 2H), 4,45 (dd, $J_1=7,2\text{Hz}$, $J_2=9,6\text{Hz}$, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (t, $J=10,3\text{Hz}$, 1H), 3,40 (t, $J=9,2\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 165,50 (d, $J_{\text{CF}}=255\text{Hz}$), 142,27, 130,10 (d, $J_{\text{CF}}=10\text{Hz}$), 129,06, 128,36, 126,11, 117,00 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 77,33, 64,94, 57,85, 47,33, 46,62. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 423,0903, observado: 423,0911.

25 Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (Id)



Se cargó un vial de 10 ml con morfolinometil-poliestireno (1,35 mmol) y se añadió diclorometano anhidro (2 ml). Tras agitar la mezcla durante 15 minutos para hinchar la resina, se añadieron una disolución de la amina (0,3 mmol) en diclorometano (1 ml) y el correspondiente cloruro de ácido (0,45 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas o hasta que el análisis de CCF mostró que se había completado la reacción. Se añadió poliestireno aminometilado (0,36 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Se filtró la resina y se concentró el filtrado hasta sequedad dando el producto.

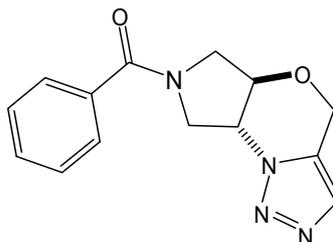
Ejemplo 21: (2-fluorofenil)((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona (compuesto [21])



5 A partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,30 mmol), morfolinometil-PS (322 mg, 1,35 mmol), cloruro de 2-fluorobenzoilo (71 mg, 0,45 mmol) y PS-aminometilado (330 mg, 0,36 mmol), se produjo el compuesto del título (85 mg, 98 %). P.f. 188-190 °C.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,56 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,79 y 4,27 (m, 1H), 4,44 y 4,37 (m, 1H), 4,25 y 3,80 (m, 1H), 4,12 y 4,04 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,64 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166,32, 166,14, 158,43 (d, $J_{\text{CF}}=249\text{Hz}$), 158,37 (d, $J_{\text{CF}}=249\text{Hz}$), 132,43 (d, $J_{\text{CF}}=9\text{Hz}$), 132,27 (d, $J_{\text{CF}}=9\text{Hz}$), 130,64, 130,42, 129,33 (d, $J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$), 128,98, 128,95, 124,95 (d, $J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$), 123,76 (d, $J_{\text{CF}}=17\text{Hz}$), 123,35 (d, $J_{\text{CF}}=17\text{Hz}$), 116,21 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 116,13 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 77,50, 64,01, 63,90, 57,75, 57,61, 47,64, 47,60, 46,76, 46,05. EM-AR calculado para M+Na: 311,0920, observado: 311,0921.

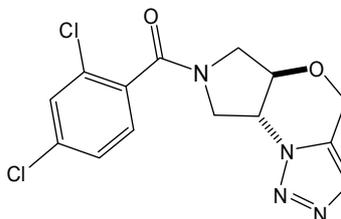
Ejemplo 22: fenil((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona [compuesto [22])



15 El ejemplo 22 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (35 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (225 mg, 0,95 mmol), cloruro de benzoilo (43 mg, 0,30 mmol) y PS-aminometilado (230 mg, 0,25 mmol), produciendo el compuesto del título (55 mg, 97 %). P.f. 173-174 °C.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,59 (s, 1H), 7,53 (m, 5H), 5,21 (m, 2H), 4,72 y 4,43 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,20 y 3,94 (m, 1H), 4,14 y 4,03 (m, 1H), 3,85 y 3,63 (m, 1H), 3,72 y 3,46 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170,71, 135,12, 134,71, 130,96, 130,85, 130,66, 130,42, 129,01, 128,69, 128,61, 127,33, 77,75, 64,00, 57,98, 48,56, 47,02, 46,27. EM-AR calculado para M+Na: 293,1014, observado: 293,1015.

25 **Ejemplo 23:** (2,4-diclorofenil)((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona (compuesto [23])

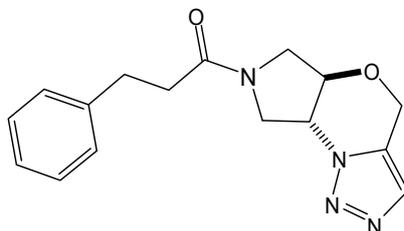


30 El ejemplo 23 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (35 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (225 mg, 0,95 mmol), cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (66 mg, 0,31 mmol) y PS-aminometilado (230 mg, 0,25 mmol), produciendo el compuesto del título (70 mg, 98 %) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,58 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,21 (m, 2H), 4,81 y 4,13 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,30 y 3,65 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 y 3,63 (m, 1H), 3,62 y 3,45 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166,90, 166,72, 136,58, 136,40, 134,06, 133,67, 131,02, 130,09, 130,59, 130,41, 129,97, 129,90, 129,02, 128,98, 128,73, 128,03, 127,97, 77,54, 77,35, 64,00, 63,93, 57,80,

57,49, 47,64, 46,76, 45,74, 44,77. EM-AR calculado para M+Na: 361,0235, observado: 361,0241.

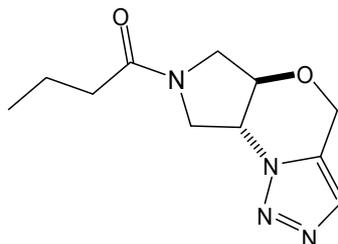
Ejemplo 24: 3-fenil-1-((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)propan-1-ona (compuesto [24])



5 El ejemplo 24 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (35 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (225 mg, 0,95 mmol), 3-cloruro de fenilpropionilo (34 mg, 0,20 mmol) y PS-aminometilado (230 mg, 0,25 mmol), produciendo el compuesto del título (50 mg, 80 %) como un sólido blanco. P.f. 134-135 °C.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 5,19 (m, 2H), 4,70 y 4,32 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,16 y 3,80 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,63 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171,80, 171,67, 140,84, 140,68, 130,59, 130,40, 128,97, 128,93, 128,60, 128,46, 126,43, 126,41, 77,79, 63,89, 58,02, 57,39, 46,64, 45,71, 45,53, 44,44, 36,22, 35,78, 31,08. EM-AR calculado para M+Na: 321,1327, observado: 321,1327.

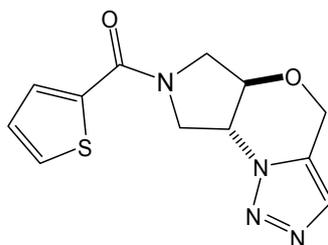
15 **Ejemplo 25:** 1-((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)butan-1-ona (compuesto [25])



20 El ejemplo 25 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (35 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (225 mg, 0,95 mmol), cloruro de butirilo (21 mg, 0,20 mmol) y PS-aminometilado (230 mg, 0,25 mmol), produciendo el compuesto del título (37 mg, 74 %) como un aceite amarillo.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,57 y 7,56 (s, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,68 y 4,49 (m, 1H), 4,38 y 4,28 (m, 1H), 4,15 y 3,97 (m, 1H), 4,04 y 3,94 (m, 1H), 3,71 y 3,54 (m, 1H), 3,52 y 3,39 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,98 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172,58, 172,43, 129,00, 128,94, 77,89, 77,29, 63,93, 63,91, 58,13, 57,49, 46,70, 45,77, 45,47, 44,36, 36,05, 35,78, 18,13, 18,04, 13,91. EM-AR calculado para M+Na: 259,1171, observado: 259,1169.

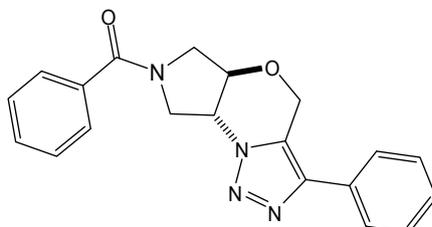
Ejemplo 26: ((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(tiofen-2-il)metanona (compuesto [26])



30 El ejemplo 26 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (52 mg, 0,31 mmol), morfolinometil-PS (335 mg, 1,40 mmol), 2-cloruro de tiofenocarbonilo (70 mg, 0,46 mmol) y PS-aminometilado (330 mg, 0,36 mmol), produciendo el compuesto del título (86 mg, 99 %). P.f. 186-188 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 7,13 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 5,24 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,76 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162,99, 137,25, 130,70, 130,25, 129,06, 127,54, 77,88, 66,85, 63,98, 58,17, 57,24, 49,03, 48,18, 46,86, 45,93. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 299,0579, observado: 299,0570.

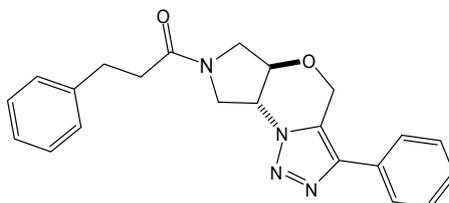
- 5 **Ejemplo 27:** *fenil((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona (compuesto [27])*



- 10 El ejemplo 27 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (232 mg, 0,93 mmol), cloruro de benzoilo (43 mg, 0,36 mmol) y PS-aminometilado (107 mg, 0,29 mmol), produciendo el compuesto del título (68 mg, 95 %) como un sólido blanco. P.f. 237-239 °C.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,69 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,40 (m, 1H), 5,40 (m, 2H), 4,70 y 4,22 (m, 1H), 4,54 y 4,43 (m, 1H), 4,40 y 3,87 (m, 1H), 4,19 y 4,07 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,71 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 170,30, 141,78, 135,49, 135,16, 130,67, 130,60, 128,98, 128,57, 128,49, 128,08, 127,30, 125,98, 77,33, 77,22, 65,11, 64,98, 58,17, 57,80, 49,41, 48,44, 46,18, 45,17. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 369,1327, observado: 369,1325.

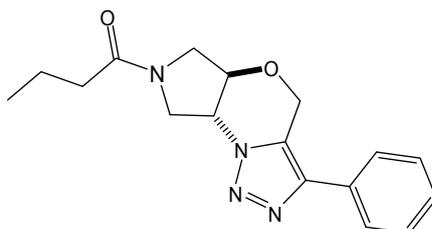
- Ejemplo 28:** *3-fenil-1-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)propan-1-ona (compuesto [28])*



- 20 El ejemplo 28 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (232 mg, 0,93 mmol), 3-cloruro de fenilpropionilo (52 mg, 0,30 mmol) y PS-aminometilado (107 mg, 0,29 mmol), produciendo el compuesto del título (75 mg, 97 %) como un sólido blanco. P.f. 205-206 °C.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7,67 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 5H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,67 y 4,40 (m, 1H), 4,38 y 4,28 (m, 1H), 4,15 y 3,88 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,64 y 3,55 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,66 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 171,42, 171,37, 141,78, 141,72, 141,24, 141,14, 130,68, 130,61, 128,99, 128,97, 128,44, 128,06, 128,04, 127,09, 126,99, 126,18, 125,98, 125,97, 77,47, 76,88, 65,01, 64,99, 58,24, 57,58, 46,63, 45,66, 45,47, 44,32, 35,95, 35,54, 30,85, 30,81. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 397,1640, observado: 397,1639.

- 30 **Ejemplo 29:** *1-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)butan-1-ona (compuesto [29])*

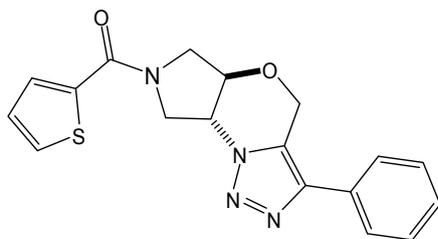


- 35 El ejemplo 29 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,21 mmol), morfolinometil-PS (232 mg, 0,93 mmol), cloruro de butirilo (33 mg, 0,30 mmol) y PS-aminometilado (107 mg, 0,29 mmol), produciendo el

compuesto del título (63 mg, 98 %) como un sólido blanco. P.f. 202-204 °C.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,63 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 5,33 (sistema AB, 2H), 4,70 y 4,50 (m, 1H), 4,41 y 4,30 (m, 1H), 4,17 y 3,99 (m, 1H), 4,09 y 4,02 (m, 1H), 3,74 y 3,56 (m, 1H), 3,53 y 3,41 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,01 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172,61, 172,42, 142,06, 141,95, 130,41, 130,31, 129,07, 129,03, 128,30, 128,21, 126,90, 126,67, 126,08, 77,56, 76,96, 64,91, 58,32, 57,67, 46,72, 45,78, 45,50, 44,41, 36,08, 35,81, 18,07, 13,93. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 335,1484, observado: 335,1493.

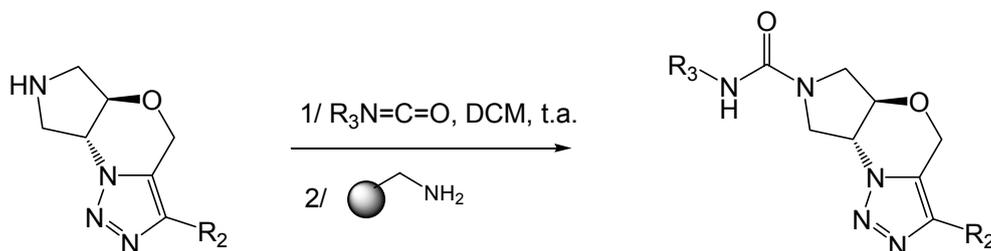
Ejemplo 30: ((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(tiofen-2-il)metanona (compuesto [30])



10 El ejemplo 30 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 21 a partir de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (75 mg, 0,31 mmol), morfolinometil-PS (331 mg, 1,39 mmol), 2-cloruro de tiofenocarbonilo (69 mg, 0,46 mmol) y PS-aminometilado (137 mg, 0,37 mmol), produciendo el compuesto del título (64 mg, 58 %). P.f. 248-249 °C.

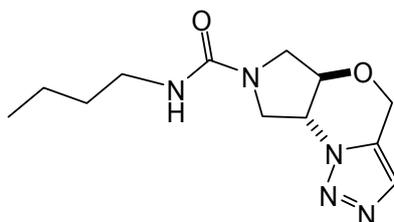
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,66 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,46 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 7,37 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 7,14 (t, $J=4,1\text{Hz}$, 1H), 5,38 (sistema AB, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,73 (m, 1H). EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 375,0892, observado: 375,0901.

Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ie)



20 A una disolución de amina (0,30 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se añadió el correspondiente isocianato (0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 16 horas a temperatura ambiente, luego se añadió aminometil-poliestireno (0,36 mmol), tras 30 min, se filtró la reacción y se lavó la resina varias veces con DCM. Se evaporó el disolvente produciendo el producto.

25 **Ejemplo 31:** (5a,8a-trans)-N-butil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida (compuesto [31])

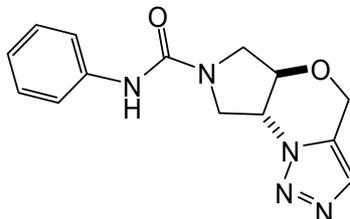


A partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,30 mmol), isocianato de butilo (46 mg, 0,45 mmol) y PS-aminometilado (134 mg, 0,36 mmol), se produjo el compuesto del título (70 mg, 87 %) como un sólido blanco. P.f. 194-195 °C.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,59 (s, 1H), 5,20 (sistema AB, 2H), 4,41 (m, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,59 (t, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,96 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz,

CDCl₃: δ (ppm) 156,51, 130,56, 128,94, 77,87, 63,90, 58,13, 45,68, 44,64, 40,58, 32,39, 20,05, 13,80. EM-AR calculado para M+Na: 288,1436, observado: 288,1434.

Ejemplo 32: (5a,8a-trans)-N-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida (compuesto [32])

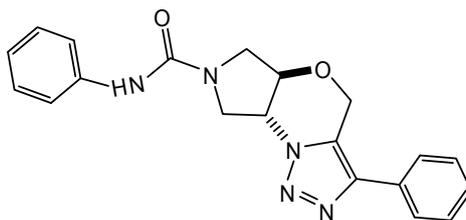


5

El ejemplo 32 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 31 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (51 mg, 0,31 mmol), isocianato de fenilo (56 mg, 0,46 mmol) y PS-aminometilado (134 mg, 0,36 mmol), produciendo el compuesto del título (82 mg, 93 %) como un sólido blanco. P.f. 227-228 °C.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, J=7,8Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,9Hz, 2H), 7,10 (t, J=7,3Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,24 (sistema AB, 2H), 4,60 (t, J=8,3Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (t, J=9,7Hz, 1H), 3,58 (t, J=8,7Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153,81, 138,34, 130,07, 129,07, 129,03, 123,66, 120,01, 77,72, 63,95, 58,07, 45,93, 45,01. EM-AR calculado para M+Na: 308,1123, observado: 308,1120.

15 **Ejemplo 33:** (5a,8a-trans)-N,3-difenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida (compuesto [33])

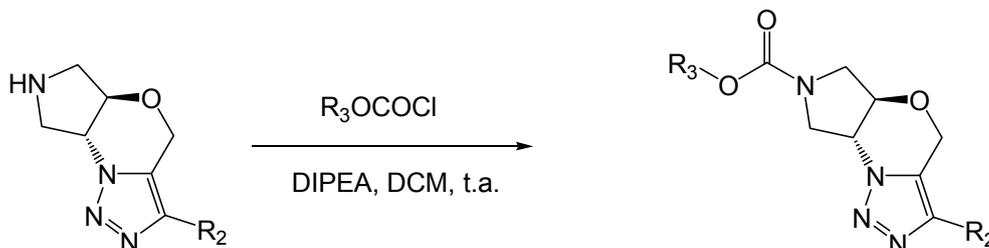


20 El ejemplo 33 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 31 a partir de una disolución de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (40 mg, 0,16 mmol), en DCM (4 ml) añadiéndose isocianato de fenilo (22 mg, 0,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a t.a. Apareció un sólido que se filtró dando el compuesto del título (45 mg, 75 %) como un sólido blanco. P.f. 275-277 °C.

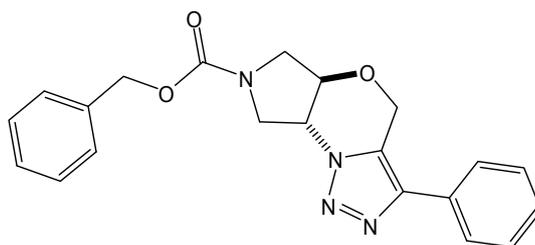
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃+1 % de CD₃OD): δ (ppm) 7,66 (t, J=7,9Hz, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,41 (t, J=7,2Hz, 2H), 7,09 (t, J=7,3Hz, 1H), 5,40 (sistema AB, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,56 (t, J=9,3Hz, 1H), 3,75 (t, J=9,3Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154,75, 141,97, 138,86, 130,23, 129,02, 128,69, 128,28, 127,42, 126,04, 123,30, 120,43, 77,23, 64,90, 58,21, 45,86, 44,77. EM-AR calculado para M+Na: 384,1436, observado: 384,1441.

25

Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (If)



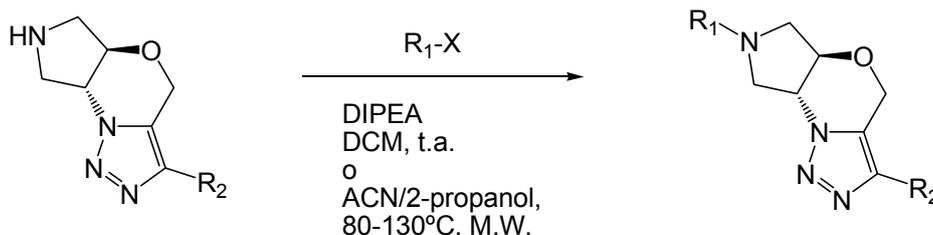
Ejemplo 34: (5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de bencilo (compuesto [34])



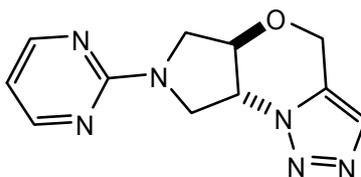
5 A una disolución de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (100 mg, 0,41 mmol) en DCM (5 ml), se añadió diisopropiletilamina (81 mg, 0,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió cloroformiato de bencilo (111 mg, 0,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo con DCM, se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el resto en DCM dando el compuesto del título (103 mg, 66 %) como un sólido blanco. P.f. 209-212 °C.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,65 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 6H), 5,34 (sistema AB, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,47 (m, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154,85, 142,11, 136,11, 130,45, 129,02, 128,59, 128,30, 128,24, 128,20, 128,12, 126,73, 126,15, 77,70, 67,56, 64,96, 58,31, 46,12, 45,28. EM-AR calculado para M+Na: 399,1433, observado: 399,1427.

Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (I)



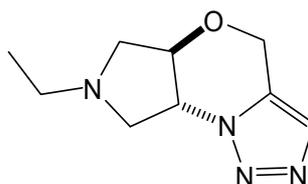
15 **Ejemplo 35:** (5a,8a-trans)-7-(pirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [35])



20 Se calentó una mezcla de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (50 mg, 0,30 mmol), 2-cloropirimidina (43 mg, 0,36 mmol) e i-Pr₂EtN (78 mg, 0,60 mmol) en 2-propanol (1 ml) mediante microondas a 130 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y apareció un sólido que se filtró dando el compuesto del título, (44 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido marrón claro. P.f. 256-257 °C.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,38 (d, J=4,7Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 6,62 (t, J=4,7Hz, 1H), 5,34-5,10 (sistema AB, 2H), 4,80 (dd, J1=7,3Hz, J2= 10,5Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,23 (dd, J1=7,3Hz, J2= 10,1Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,74 (t, J=10,5Hz, 1H), 3,59 (t, J=10,1Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160,33, 157,96, 130,67, 128,90, 110,83, 78,27, 63,95, 58,31, 46,53, 45,58. EM-AR calculado para M+Na: 267,0970, observado: 267,0971.

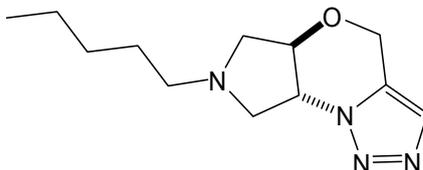
Ejemplo 36: (5a,8a-trans)-7-etil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [36])



El ejemplo 36 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 35 a partir de una mezcla de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (100 mg, 0,60 mmol), bromoetano (66 mg, 0,60 mmol) e *i*-Pr₂EtN (116 mg, 0,90 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó mediante microondas a 80 °C durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, diclorometano en gradiente hasta diclorometano:metanol al 8 %, dando el compuesto del título, (50 mg, rendimiento del 43 %) como un sólido marrón claro. P.f. 59-60 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,49 (s, 1H), 5,23-4,96 (sistema AB, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,65 (dd, J₁=7,1Hz, J₂= 9,5Hz, 1H), 3,12 (dd, J₁=7,5Hz, J₂= 9,1Hz, 1H), 3,06 (t, J=9,8Hz, 1H), 2,93 (t, J=9,5Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,3Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 130,79, 128,72, 79,16, 63,87, 58,79, 51,74, 51,02, 50,60, 13,41. EM-AR calculado para M+Na: 217,1065, observado: 217,1059.

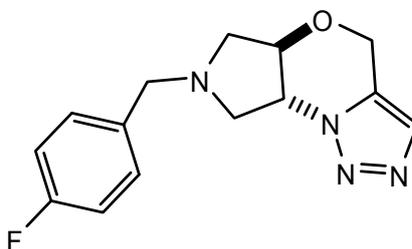
Ejemplo 37: (5a,8a-trans)-7-pentil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3] triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [37])



El ejemplo 37 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 35 a partir de una mezcla de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (81 mg, 0,48 mmol), 1-bromopentano (74 mg, 0,48 mmol) e *i*-Pr₂EtN (92 mg, 0,73 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) que se calentó mediante microondas a 80 °C durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente, se suspendió el producto bruto en acetato de etilo y se lavó con agua y disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el resto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, diclorometano en gradiente hasta diclorometano:metanol al 4 %, dando el compuesto del título, (54 mg, rendimiento del 47 %) como un aceite amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,49 (s, 1H), 5,23-4,96 (sistema AB, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,63 (dd, J₁=7,1Hz, J₂= 9,4Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,93 (t, J=9,8Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,0Hz, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 130,69, 128,60, 79,10, 63,80, 58,80, 57,23, 52,08, 50,96, 29,17, 28,13, 22,38, 13,88. EM-AR calculado para M+Na: 237,1705, observado: 237,1706.

Ejemplo 38: (5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [38])

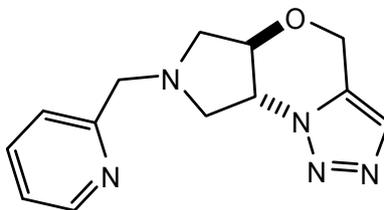


El ejemplo 38 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 35 a partir de una mezcla de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (90 mg, 0,54 mmol), cloruro de 4-fluorobencilo (63 mg, 0,43 mmol), *i*-Pr₂EtN (105 mg, 0,81 mmol) en acetonitrilo (7 ml), que se puso en un matraz de fondo redondo y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad a presión reducida y se disolvió el resto en DCM y se lavó con agua destilada. Se lavó la fase acuosa con DCM dos veces y se secaron las fracciones orgánicas recogidas sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, acetato de etilo dando el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 29 %) como un aceite amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,54 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (t, J=8,6Hz, 2H), 5,14 (sistema AB, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,89 (sistema AB, 2H), 3,69 (dd, J₁=7,2Hz, J₂=9,5Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, J=9,5Hz,

1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162,14 (d, $J_{\text{CF}}=245\text{Hz}$), 134,02 (d, $J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$), 130,77, 130,02 (d, $J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$), 128,75, 115,33 (d, $J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$), 79,25, 63,89, 60,08, 58,88, 51,82, 50,78. EM-AR calculado para M+H: 275,1308, observado: 275,1300.

5 **Ejemplo 39:** (5a,8a-trans)-7-(piridin-2-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [39])

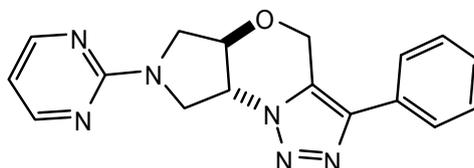


10 El ejemplo 39 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 35 a partir de una mezcla de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (90 mg, 0,54 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-picolilo (100 mg, 0,65 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (315 mg, 2,44 mmol) en acetonitrilo (10 ml) que se puso en un matraz de fondo redondo y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad a presión reducida y se disolvió el resto en DCM y se lavó con agua destilada. Se lavó la fase acuosa con DCM dos veces y se secaron las fracciones orgánicas recogidas sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, acetato de etilo hasta diclorometano:metanol al 2 % dando el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 20 %)

15 como un aceite amarillo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,58 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,68 (td, $J_1=1,7\text{Hz}$, $J_2=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,20 (dd, $J_1=5,0\text{Hz}$, $J_2=7,7\text{Hz}$, 1H), 5,14 (sistema AB, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,08 (sistema AB, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,79 (dd, $J_1=7,2\text{Hz}$, $J_2=9,5\text{Hz}$, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (t, $J=9,5\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,31, 149,48, 136,65, 130,77, 128,72, 122,76, 122,33, 79,30, 63,88, 61,97, 58,94, 51,99, 50,96. EM-AR calculado para M+H: 258,1355, observado: 258,1352.

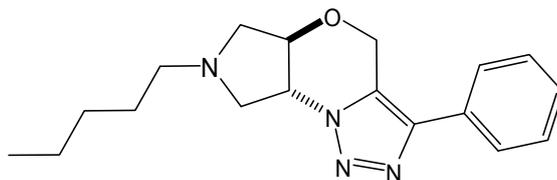
Ejemplo 40: (5a,8a-trans)-3-fenil-7-(pirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [40])



25 El ejemplo 40 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 35 a partir de una mezcla de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (75 mg, 0,31 mmol), 2-cloropirimidina (41 mg, 0,34 mmol) e $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (60 mg, 0,46 mmol) en 2-propanol (1 ml) que se calentó mediante microondas a 130 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a t.a. y apareció un sólido que se filtró dando el compuesto del título, (74 mg, rendimiento del 75 %) como un sólido blanco. P.f. 256-257 °C.

30 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,38 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 2H), 7,68 (dd, $J=1,0\text{Hz}$, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 7,48 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 7,37 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 6,65 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 5,40 (sistema AB, 2H), 4,84 (dd, $J_1=7,4\text{Hz}$, $J_2=10,5\text{Hz}$, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,27 (dd, $J_1=7,3\text{Hz}$, $J_2=9,9\text{Hz}$, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,79 (t, $J=10,5\text{Hz}$, 1H), 3,63 (t, $J=9,9\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 160,33, 157,96, 141,98, 130,57, 129,04, 128,16, 126,90, 126,12, 110,81, 77,99, 65,00, 58,54, 46,60, 45,64. EM-AR calculado para M+Na: 343,1283, observado: 343,1269

35 **Ejemplo 41:** (5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [41])

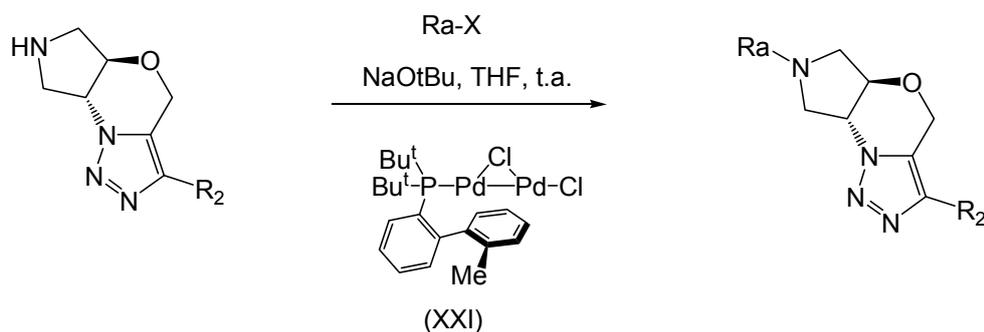


El ejemplo 41 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 35 a partir de una mezcla de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (90 mg, 0,37 mmol), 1-bromopentano (57 mg, 0,37 mmol) y $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (72 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) que se calentó mediante microondas a 80 °C

durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente y se suspendió el producto bruto en acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, acetato de etilo dando el compuesto del título, (51 mg, rendimiento del 44 %) como un sólido amarillo. P.f. 105-106 °C.

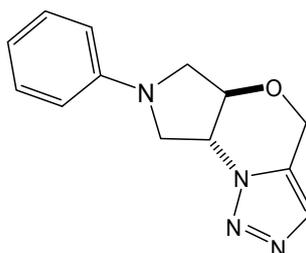
5 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,67 (dd, $J=1,2\text{Hz}$ $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,47 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 7,36 (tt, $J=1,2\text{Hz}$, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 5,40 (sistema AB, 2H), 4,84 (dd, $J_1=7,4\text{Hz}$, $J_2=10,5\text{Hz}$, 1H), 5,33 (sistema AB, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,72 (dd, $J_1=7,1\text{Hz}$, $J_2=9,4\text{Hz}$, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, $J=9,4\text{Hz}$, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,93 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 130,69, 128,60, 79,10, 63,80, 58,80, 57,23, 52,08, 50,96, 29,17, 28,13, 22,38, 13,88. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 335,1848, observado: 335,1839

10 Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ig)



15 Se cargó un tubo schlenk con amina (6a-b) (0,62 mmol), se vació y se llenó de nuevo con argón. Se añadió THF y se desgasificó la disolución con argón. Luego se añadieron el haluro de arilo (0,62 mmol), NaOtBu (0,86 mmol) y el catalizador de paladio 19 ($\text{R}=\text{Me}$, 0,0062 mmol) en atmósfera de argón. Se agitó la disolución resultante a t.a. durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente hexano hasta hexano:acetato de etilo (1:4) o mediante precipitación con 2-propanol.

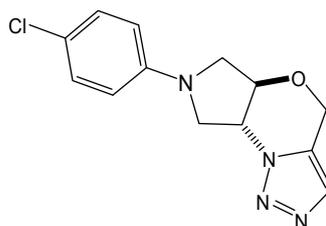
Ejemplo 42: (5a,8a-trans)-7-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [42])



20 A partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (161 mg, 0,97 mmol), bromobenceno (151 mg, 0,97 mmol), NaOtBu (130 mg, 1,35 mmol), catalizador 19 (5,8 mg, 0,0097 mmol) y THF (2 ml), se produjo el compuesto del título (126 mg, 54 %) como un sólido ligeramente amarillo. P.f. 222-223 °C.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,62 (m, 2H), 5,20 (sistema AB, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (t, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,79 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 3,66 (t, $J=9,1\text{Hz}$, 1H), 3,51 (t, $J=9,1\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 146,61, 130,69, 129,49, 128,90, 117,39, 111,32, 78,41, 63,92, 58,44, 47,67, 46,52. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 265,1065, observado: 265,1069.

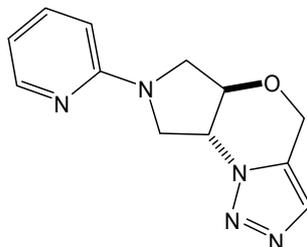
Ejemplo 43: (5a,8a-trans)-7-(4-clorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [43])



5 El ejemplo 43 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 42 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (103 mg, 0,62 mmol), 2,4-diclorobenceno (91 mg, 0,62 mmol), NaOtBu (83 mg, 0,86 mmol), catalizador 19 (3,7 mg, 0,0062 mmol) y THF (2 ml), produciendo el compuesto del título (106 mg, 62 %) como un sólido blanco. P.f. 238 °C dec.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,57 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 6,50 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 5,20 (sistema AB, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,25 (t, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,72 (t, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 3,62 (t, $J=9,5\text{Hz}$, 1H), 3,47 (t, $J=8,3\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 145,42, 130,84, 129,43, 129,11, 122,41, 112,59, 78,44, 64,15, 58,54, 47,97, 46,85. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 299,0676, observado: 299,0680.

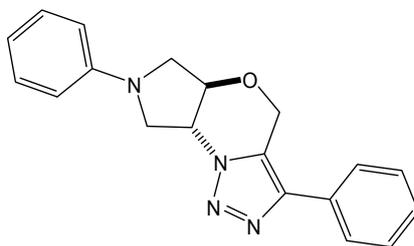
10 **Ejemplo 44:** (5a,8a-trans)-7-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [44])



15 El ejemplo 44 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 42 a partir de (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (61 mg, 0,37 mmol), 2-bromopiridina (64 mg, 0,40 mmol), NaOtBu (50 mg, 0,51 mmol), catalizador 19 (2,2 mg, 0,0037 mmol) y THF (1,5 ml), produciendo el compuesto del título (39 mg, 43 %) como un sólido blanco. P.f. 216 °C dec.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,18 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,20 (sistema AB, 2H), 4,53 (dd, $J_1=7,4\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,66 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 3,52 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156,82, 148,43, 137,74, 130,87, 129,05, 113,20, 106,19, 78,45, 64,09, 58,54, 46,84, 45,81. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{H}$: 244,1212, observado: 244,1198.

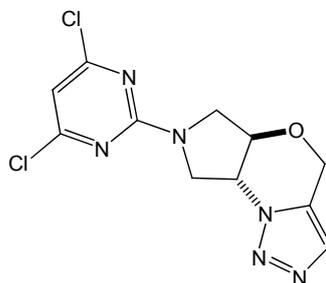
Ejemplo 45: (5a,8a-trans)-3,7-difenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [45])



25 El ejemplo 45 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 42 a partir de (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (101 mg, 0,42 mmol), bromobenceno (78 mg, 0,50 mmol), NaOtBu (56 mg, 0,58 mmol), catalizador (XXI) (2,5 mg, 0,0042 mmol) y THF (1,5 ml), produciendo el compuesto del título (83 mg, 62 %) como un sólido blanco. P.f. 256-257 °C.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,68 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 7,48 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 7,38 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,31 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 6,81 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 6,65 (t, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 5,40 (sistema AB, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,36 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,83 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 3,71 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3,54 (t, $J=8,5\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 146,88, 142,27, 130,76, 129,70, 129,25, 128,40, 127,18, 126,36, 117,59, 111,58, 78,33, 65,21, 58,93, 47,96, 46,86. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 341,1378, observado: 341,1386.

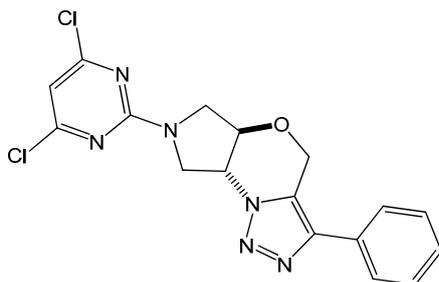
Ejemplo 46: (5a,8a-trans)-7-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [46])



5 Se calentó una mezcla de (5a,8a-trans)-7-bencil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (130 mg, 0,50 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (130 mg, 0,70 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,2 ml) mediante microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y apareció un sólido que se filtró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, DCM:THF (97:3) produjo el compuesto del título, (95 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,20 (sistema AB, 2H), 4,83 (dd, $J_1=7,4\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,78 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 3,62 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 161,85, 159,65, 130,52, 128,96, 109,50, 77,92, 64,01, 58,02, 46,96, 46,06. EM-AR calculado para M+H: 313,0371, observado: 313,0372.

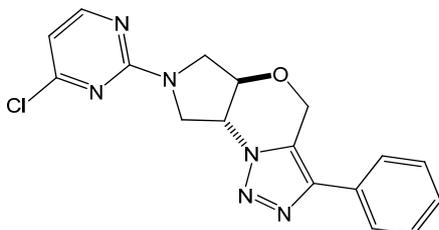
Ejemplo 47: (5a,8a-trans)-7-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [47])



15 Se calentó una mezcla de (5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (300 mg, 0,90 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (231 mg, 0,70 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,5 ml) mediante microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y apareció un sólido que se filtró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, DCM:THF (99:1) produjo el compuesto del título, (245 mg, rendimiento del 70 %) como un sólido blanco.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,40 (sistema AB, 2H), 4,86 (dd, $J_1=7,4\text{Hz}$, $J_2=9,3\text{Hz}$, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,81 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 3,64 (t, $J=9,6\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 161,99, 159,65, 142,10, 130,45, 129,06, 128,25, 126,74, 126,13, 109,50, 77,63, 65,02, 58,22, 46,99, 46,11. EM-AR calculado para M+H: 389,0684, observado: 389,0674.

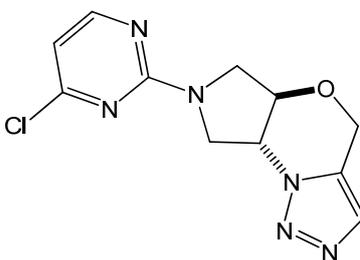
25 **Ejemplo 48:** (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [48])



Se calentó una mezcla de (5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (309 mg, 0,92 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (231 mg, 0,70 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,5 ml) mediante microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y apareció un sólido que se filtró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, DCM:THF (99:1) produjo el compuesto del título, (210 mg, rendimiento del 64 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,28 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,40 (sistema AB, 2H), 4,86 (dd, $J_1=7,5\text{Hz}$, $J_2=10,8\text{Hz}$, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,82 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 3,64 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 142,06, 130,52, 129,06, 128,27, 126,81, 126,14, 111,15, 78,13, 65,13, 58,36, 46,82, 45,89. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{Na}$: 377,0894, observado: 377,0905.

Ejemplo 49: (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [49])

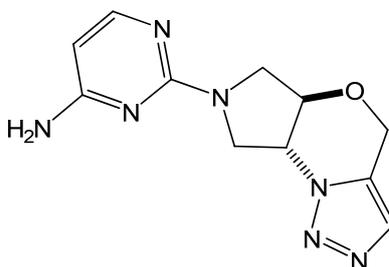


15

Se calentó una mezcla de (5a,8a-trans)-7-bencil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (150 mg, 0,58 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (231 mg, 0,70 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,2 ml) mediante microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y apareció un sólido que se filtró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, DCM:THF (97:3) produjo el compuesto del título, (140 mg, rendimiento del 86 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,26 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,20 (sistema AB, 2H), 4,82 (dd, $J_1=7,5\text{Hz}$, $J_2=10,8\text{Hz}$, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,76 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 3,61 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 160,27, 158,94, 130,58, 128,92, 110,42, 78,10, 63,99, 58,17, 46,78, 45,82. EM-AR calculado para $\text{M}+\text{H}$: 279,0761, observado: 279,0760.

Ejemplo 50: 2-((5a,8a-trans)-5a,6,7,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)pirimidin-4-amina (compuesto [50])



30 Etapa 1

Se calentó una mezcla de (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (185 mg, 0,66 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (135 mg, 0,79 mmol) y diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,99 mmol) en 2-propanol (4 ml) mediante microondas a 150 °C durante 60 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío.

35

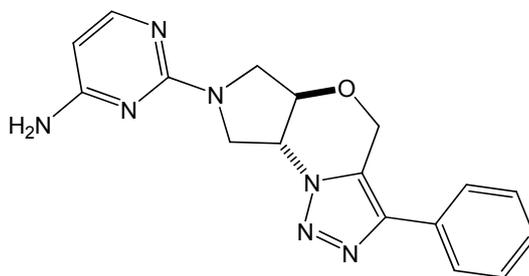
Etapa 2

A una disolución del producto obtenido en la etapa 1 (170 mg, 0,41 mmol) en DCM (15 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (3,5 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 6 horas. Se lavó la mezcla de reacción con disolución de KOH 1 M, se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, DCM:MeOH (97:3) produjo el compuesto del título, (30 mg, rendimiento del 27 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,99 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,87 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 5,20 (sistema AB, 2H), 4,77 (dd, $J_1=7,4\text{Hz}$, $J_2=10,6\text{Hz}$, 1H), 4,68 (sa, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,67 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 3,54 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 163,30, 160,57, 156,96, 130,66, 128,84, 95,49, 78,39, 63,93, 58,39, 46,47, 45,43. EM-AR calculado para M+H: 260,1260, observado: 260,1249.

10

Ejemplo 51: 2-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,7,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)pirimidin-4-amina (compuesto [51])



15

Etapa 1

Se calentó una mezcla de (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (95 mg, 0,26 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (54 mg, 0,32 mmol) y diisopropiletilamina (0,070 ml, 0,40 mmol) en 2-propanol (4 ml) mediante microondas a 150 °C durante 60 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío.

20

Etapa 2

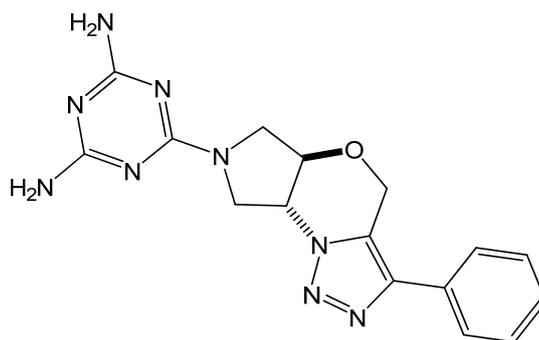
A una disolución del producto obtenido en la etapa 1 (83 mg, 0,17 mmol) en DCM (8 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,7 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 6 horas. Se lavó la mezcla de reacción con disolución de KOH 1 M, se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, acetato de etilo, produjo el compuesto del título, (31 mg, rendimiento del 54 %).

25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,01 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 5,89 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 5,40 (sistema AB, 2H), 4,81 (dd, $J_1=7,4\text{Hz}$, $J_2=10,6\text{Hz}$, 1H), 4,69 (sa, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,74 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H), 3,57 (t, $J=10,2\text{Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 160,46, 156,81, 156,48, 130,56, 129,02, 128,15, 126,95, 126,13, 78,06, 64,95, 58,56, 46,46, 45,48. EM-AR calculado para M+H: 336,1573, observado: 336,1581.

30

Ejemplo 52: 6-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (compuesto [52])



Etapa 1

5 A una disolución de (5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (300 mg, 0,90 mmol) y LiCl (58 mg, 1,35 mmol) en THF (5 ml), se le añadió una disolución de cloruro cianúrico (200 mg, 1,08 mmol) en THF (4 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 hora. Apareció un sólido del derivado de diclorotriazina que se filtró y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

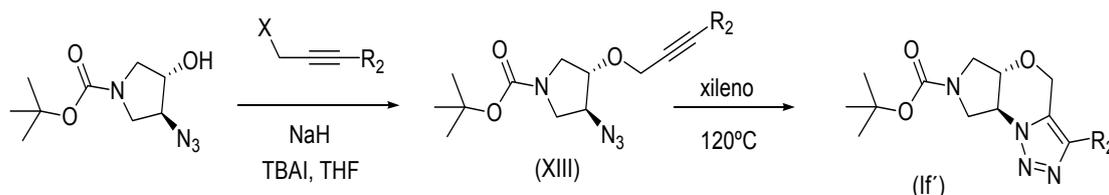
10 Se suspendió el sólido obtenido anteriormente en 2-propanol (1,5 ml), se añadieron DIPEA (0,054 ml, 0,30 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (47 mg, 0,28 mmol) y se calentó la mezcla mediante microondas a 110 °C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con DCM, se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío.

Etapa 2

15 A una disolución del producto obtenido en la etapa 1 (46 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 16 horas. Se añadió agua y se agitó a mezcla a t.a. durante 30 min. Se filtró el sólido resultante, se suspendió en DCM (0,5 ml) y se añadió trietilamina (2 ml). Se eliminó el disolvente a vacío y se trituró el residuo con metanol y se filtró produciendo el compuesto del título, (25 mg, rendimiento cuant.).

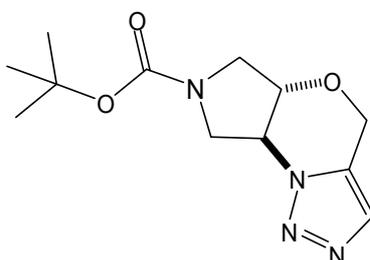
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,28 (sa, 4H), 5,44 (sistema AB, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H). EM-AR calculado para M+H: 352,1634, observado: 352,1650.

Esquema 2. Síntesis de los compuestos (If').



Procedimiento general para la síntesis de derivados de (5aS,8aS)-5a,6,8,8a-tetrahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de terc-butilo (fórmula If') enantioméricamente puros

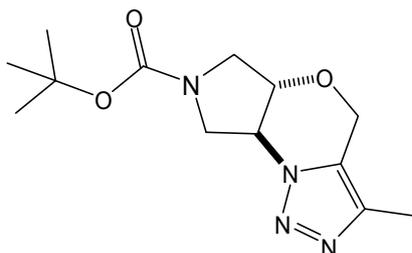
25 **Ejemplo 53:** (5aS,8aS)-5a,6,8,8a-tetrahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto [53])



Se calentó una disolución de (3S,4S)-3-azido-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (77 mg, 0,29 mmol) en tolueno (5 ml) a 120 °C durante 16 horas o hasta que el análisis de CCF mostró que se había completado la reacción. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el resto mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano:acetato de etilo (3:1) hasta acetato de etilo puro, produciendo el compuesto del título (74 mg, 96 %) como un sólido blanco. P.f. 155-157 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,49 (m, 1H), 5,11 (sistema AB, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,21, 130,59, 128,84, 80,63, 78,02, 77,61, 63,93, 58,19, 57,84, 46,23, 45,58, 45,29, 44,58, 28,41. EM-AR calculado para M+Na: 289,1277, observado: 289,1274. $[\alpha]_D^{20} +64,3$ (c=1, CHCl_3).

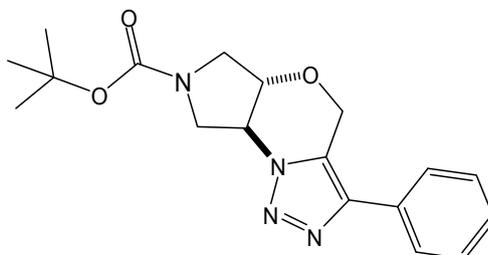
10 **Ejemplo 54:** (5aS,8aS)-3-metil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto [54])



El ejemplo 54 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 46 a partir de (3S,4S)-3-azido-4-(but-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 0,41 mmol) y xileno (10 ml), produciendo el compuesto del título (55 mg, 47 %) como un sólido blanco. P.f. 195-196 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 5,03 (sistema AB, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,14, 137,74, 126,92, 80,57, 80,47, 77,81, 77,46, 63,70, 58,13, 57,78, 46,16, 45,49, 45,22, 44,47, 28,28, 10,04. EM-AR calculado para M+Na: 303,1433, observado: 303,1437. $[\alpha]_D^{20} +126,5$ (c=1, CHCl_3).

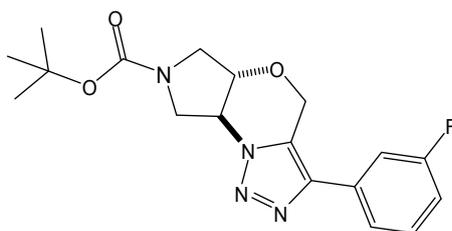
20 **Ejemplo 55:** (5aS,8aS)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto [55])



El ejemplo 55 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 46 a partir de (3S,4S)-3-azido-4-(3-fenilprop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,35 mmol) y xileno (6 ml), produciendo el compuesto del título (68 mg, 57 %) como un sólido blanco. P.f. 236-237 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,60 (d, J=7,3Hz, 2H), 7,42 (t, J=7,3Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,3Hz), 5,28 (sistema AB, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,24, 141,93, 130,43, 129,02, 128,21, 126,81, 126,08, 80,75, 77,65, 77,28, 64,86, 58,31, 57,97, 46,29, 45,62, 45,35, 44,66, 28,45. EM-AR calculado para M+Na: 365,1590, observado: 365,1591. $[\alpha]_D^{20} +82,2$ (c=1, CHCl_3).

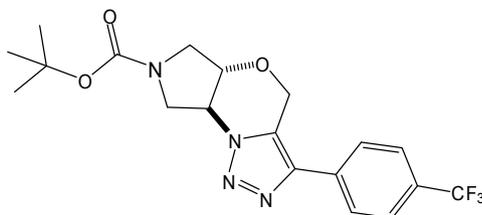
30 **Ejemplo 56:** (5aS,8aS)-3-(3-fluorofenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto [56])



El ejemplo 56 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 53 a partir de (3S,4S)-3-azido-4-(3-(3-fluorofenil)prop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (143 mg, 0,39 mmol) y tolueno (12 ml), produciendo el compuesto del título (124 mg, 86 %) como un sólido blanco. P.f. 249-250 °C.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,39 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 5,32 (sistema AB, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 163,21 (d, $J_{\text{CF}}=245\text{Hz}$), 154,19, 140,94, 132,60, 130,59 (d, $J_{\text{CF}}=8\text{Hz}$), 127,18, 121,59, 115,10 (d, $J_{\text{CF}}=20\text{Hz}$), 113,00 (d, $J_{\text{CF}}=23\text{Hz}$), 80,81, 77,70, 64,74, 58,36, 58,03, 46,21, 45,58, 45,30, 44,59, 28,35. EM-AR calculado para M+H: 361,1676, observado: 361,1673. $[\alpha]_D^{20} +69,7$ (c=1, CHCl_3).

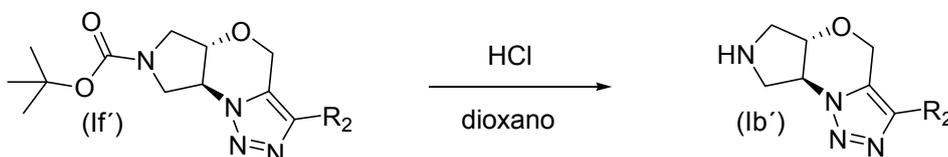
10 **Ejemplo 57:** (5aS,8aS)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto [57])



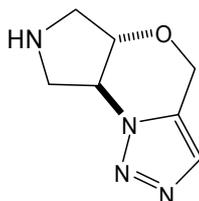
El ejemplo 57 puede prepararse de la misma manera que el ejemplo 53 a partir de (3S,4S)-3-azido-4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg, 0,17 mmol) y tolueno (12 ml), produciendo el compuesto del título (57 mg, 79 %) como un sólido blanco. P.f. 238-239 °C.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): mezcla de dos rotámeros, δ (ppm) 7,71 (sistema AB, 4H), 5,34 (sistema AB, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 154,19, 140,69, 133,88, 127,75, 126,14, 126,25 (c, $J_{\text{CF}}=270\text{Hz}$), 125,94 (c, $J_{\text{CF}}=4\text{Hz}$), 80,81, 80,71, 77,70, 64,71, 58,36, 58,02, 46,17, 45,52, 45,23, 44,52, 28,31. EM-AR calculado para M+H: 411,1644, observado: 411,1648. $[\alpha]_D^{20} +129,5$ (c=1, CHCl_3).

Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ib') a partir de compuestos de fórmula general (Ic').



25 **Ejemplo 58:** (5aS,8aS)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina (compuesto [58])



Se suspendió (5aS,8aS)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,37 mmol) en una disolución de HCl en dioxano 4 M (1 ml, 4,0 mmol) y se agitó a t.a. durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad dando el compuesto del título (85 mg, 95 %) como un diclorhidrato.

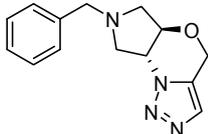
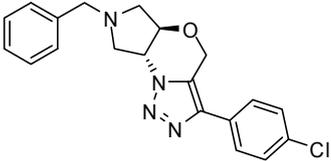
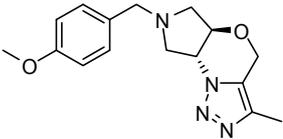
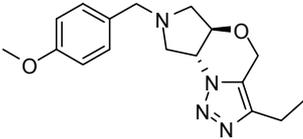
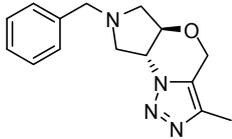
30

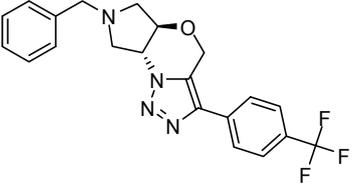
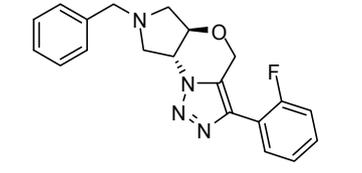
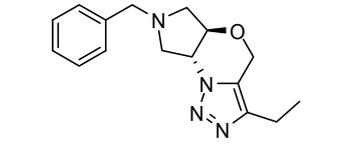
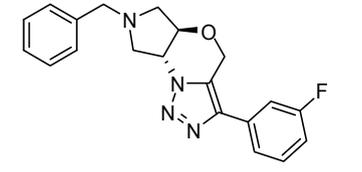
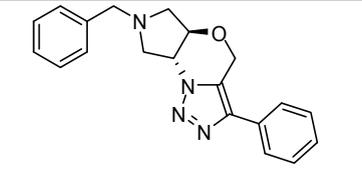
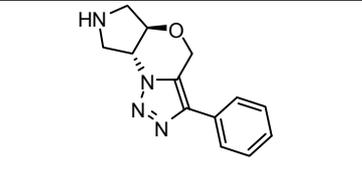
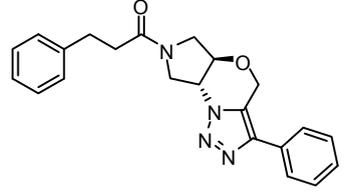
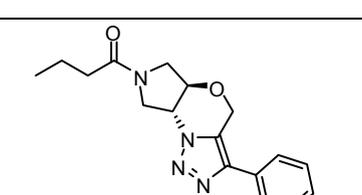
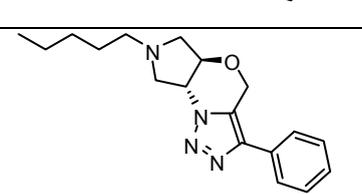
RMN de ^1H (400 MHz, CD $_3$ OD): δ (ppm) 7,94 (s, 1H), 5,38 (sistema AB, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H).

Estudio farmacológico

5 Se realizaron ensayos de unión y de preparación de membrana cerebral para el receptor σ_1 según se describe (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [3H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones. Se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un politrón Kinematica 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 10 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 reciente (50 mM, pH 7,4) y se almacenó sobre hielo hasta su uso.

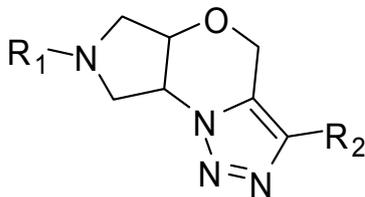
El radioligando usado fue [^3H](+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200 μl . Se inició la incubación con la adición de 100 μl de membrana a una concentración final de tejido de aproximadamente 5 mg de peso neto de 15 tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 min a 37 °C. Tras la incubación, se recogieron las membranas sobre placa de filtro de fibra de vidrio pretratada (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilenimina al 0,1 %. Se lavaron los filtros dos veces con 200 μl de tampón de lavado (Tris Cl 50 mM, pH = 7,4) y luego se añadieron 25 μl de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejó reposar las microplacas durante varias horas y entonces se cuantificó mediante 20 espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con haloperidol 1 μM .

Compuesto	Nombre	Ki (nM)	% de desplazamiento (10^{-6} M)
	trans-7-bencil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina		< 50
	trans-7-bencil-3-(4-clorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina		87
	trans-7-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	> 1000	
	trans-3-etil-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	298 \pm 76,2	
	trans-7-bencil-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	> 1000	

	trans-7-bencil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	31,3 8,7	±
	trans-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	27,4 4,9	±
	trans-7-bencil-3-etil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	375 1,6	±
	trans-7-bencil-3-(3-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	15,8 0,3	±
	trans-7-bencil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	26,9 4,4	±
	trans-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	283,48 261,81	
	trans-3-fenil-1-(3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)propan-1-ona	563,34	
	trans-1-(3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)butan-1-ona	334,09 341,23	
	trans-7-pentil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina	5,47 6,79	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

en la que

- 5 **R₁** representa un átomo de hidrógeno; -COR₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C=NR₃, -CN, -OR₃, -OC(O)R₃, -S(O)_n-R₃, -NR₃R₄, -NR₃C(O)R₄, -NO₂, -N=CR₃R₄ o un átomo de halógeno;
- un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;
- un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo
- 10 cicloalquilo C₃₋₉ o cicloalquilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;
- un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, grupo benzhidrilo al menos monosustituido;
- 15 un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterociclilo C₃₋₉ no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclicilalquilo C₃₋₉ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;
- un radical heterociclilo C₃₋₉ o heterocicloalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;
- 20 **R₂** representa un átomo de hidrógeno; -COR₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C=NR₃, -CN, -OR₃, -OC(O)R₃, -S(O)_n-R₃, -NR₃R₄, -NR₃C(O)R₄, -NO₂, -N=CR₃R₄ o un átomo de halógeno;
- un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;
- un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un grupo radical cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido; un grupo
- 25 radical cicloalquilo C₃₋₉ o cicloalquilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;
- un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, grupo benzhidrilo al menos monosustituido;
- un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterociclilo C₃₋₉ no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclicilalquilo C₃₋₉
- 30 ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;
- un grupo radical heterociclilo C₃₋₉ o heterocicloalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;
- R₃** y **R₄** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;
- un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;
- 35 un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; grupo radical cicloalquil-alquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado en el que el grupo alquilo y/o el grupo cicloalquilo está opcionalmente al menos monosustituido;
- un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido y opcionalmente, un grupo benzhidrilo al menos monosustituido;
- un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterociclilo C₃₋₉ no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclicilalquilo C₃₋₉
- 40

ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

un grupo radical heterociclilo C₃₋₉ o heterocicloalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo está condensado con otro sistema de anillos mono- o policíclico sustituido o no sustituido;

5 seleccionándose los sustituyentes para los radicales alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo del grupo de grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-6 lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado y

seleccionándose los sustituyentes para el radical arilalquilo del grupo de F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C1-6 y/o alcoxi C1-6

10 n es 0,1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es un átomo de hidrógeno; -COR₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C=NR₃, -CN, -OR₃, -OC(O)R₃, -S(O)_n-R₃, -NR₃R₄, -NR₃C(O)R₄, -N=CR₃R₄, un átomo de halógeno;

15 un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, grupo benzhidrido al menos monosustituido;

un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; un radical heterociclilo C₃₋₉ no aromático sustituido o no sustituido; un radical heterociclilalquilo C₃₋₉ ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es un átomo de hidrógeno o -COR₃, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C=NR₃, -CN, -OR₃, -OC(O)R₃, -S(O)_n-R₃, -NR₃R₄, -NR₃C(O)R₄, -NO₂, -N=CR₃R₄, un átomo de halógeno; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

30 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -COR₃; -C(O)OR₃; -C(O)NR₃R₄; -S(O)_n-R₃; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

R₂ átomo de hidrógeno o halógeno; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

y

40 R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o halógeno; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquilarilo C₁₋₁₀ o heteroarilalquilo C₁₋₁₀ sustituido, no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

45 6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es un átomo de hidrógeno; un halógeno; -COR₃; -C(O)OR₃; -C(O)NR₃R₄; -S(O)_n-R₃; un radical cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o no sustituido; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical arilalquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; un radical heteroarilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un átomo halógeno; un radical arilo sustituido o no sustituido; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido;

50 y

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o

no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un radical alquilarilo o heteroarilalquilo C₁₋₁₀ no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 [1] (5a,8a-trans)-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina,
- [2] (5a,8a-trans)-7-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina,
- [3] (5a,8a-trans)-3-etil-7-(4-metoxibencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- 10 [4] (5a,8a-trans)-7-bencil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [5] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-metil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [6] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- 15 [7] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [8] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-etil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [9] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(4-clorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- 20 [10] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-(3-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [11] (5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [12] (5a,8a-trans)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [13] (5a,8a-trans)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [14] (5a,8a-trans)-7-(metilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- 25 [15] (5a,8a-trans)-7-(4-bromofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [16] (5a,8a-trans)-7-(fenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [17] (5a,8a-trans)-7-(2-fluorofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- 30 [18] (5a,8a-trans)-7-(4-fluorofenilsulfonil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [19] (5a,8a)-7-(metilsulfonil)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- [20] (5a,8a-trans)-7-(4-fluorofenilsulfonil)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxacina
- 35 [21] (2-fluorofenil)((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona
- [22] fenil((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona
- 40 [23] (2,4-diclorofenil)((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona
- [24] 3-fenil-1-((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)propan-1-ona
- [25] 1-((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazoló[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)butan-1-ona

- [26] ((5a,8a-trans)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(tiofen-2-il)metanona
- [27] fenil((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)metanona
- 5 [28] 3-fenil-1-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)propan-1-ona
- [29] 1-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)butan-1-ona
- 10 [30] ((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(tiofen-2-il)metanona
- [31] (5a,8a-trans)-N-butyl-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida
- [32] (5a,8a-trans)-N-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida
- 15 [33] (5a,8a-trans)-N,3-difenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxamida
- [34] (5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina-7(4H)-carboxilato de bencilo
- [35] (5a,8a-trans)-7-(pirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 20 [36] (5a,8a-trans)-7-etil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [37] (5a,8a-trans)-7-pentil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [38] (5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 25 [39] (5a,8a-trans)-7-(piridin-2-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [40] (5a,8a-trans)-3-fenil-7-(pirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidro-pirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [41] (5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [42] (5a,8a-trans)-7-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 30 [43] (5a,8a-trans)-7-(4-clorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [44] (5a,8a-trans)-7-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [45] (5a,8a-trans)-3,7-difenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [46] (5a,8a-trans)-7-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 35 [47] (5a,8a-trans)-7-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [48] (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-3-fenil-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- 40 [49] (5a,8a-trans)-7-(4-cloropirimidin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina
- [50] 2-((5a,8a-trans)-5a,6,7,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-il)pirimidin-4-amina
- [51] 2-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,7,8,8a-tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-il)pirimidin-4-amina
- 45 [52] 6-((5a,8a-trans)-3-fenil-5a,6,8,8a--tetrahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-il)-

1,3,5-triazina-2,4-diamina

[53] (5aS,8aS)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

5

[54] (5aS,8aS)-3-metil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

[55] (5aS,8aS)-3-fenil-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

[56] (5aS,8aS)-3-(3-fluorofenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacin-7(4H)-carboxilato de terc-butilo

10

[57] (5aS,8aS)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina – 7(4H) carboxilato de terc-butilo

[58] (5aS,8S)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxacina.

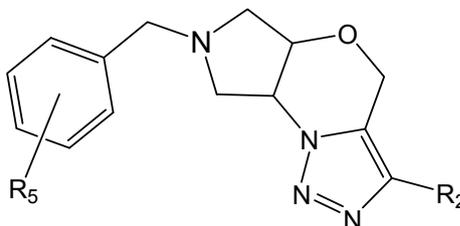
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como medicamento.

15 9. Compuesto según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una afección mediada por receptores sigma o como ansiolítico o inmunosupresor.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

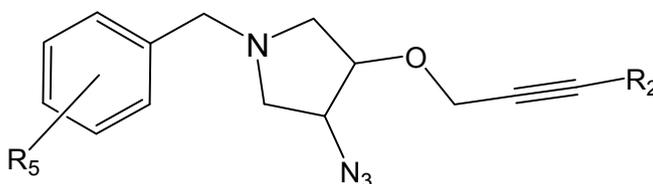
20 11. Compuesto según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de atención, memoria y aprendizaje, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias.

25 12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

que comprende calentar un compuesto de fórmula general (II):

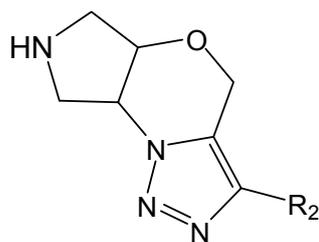


30 (II)

en tolueno o xileno hasta una temperatura de 100-130 °C,

en el que R_2 tiene el significado según la reivindicación 1 y R_5 es un hidrógeno, un halógeno o un alquilo C_{1-10} .

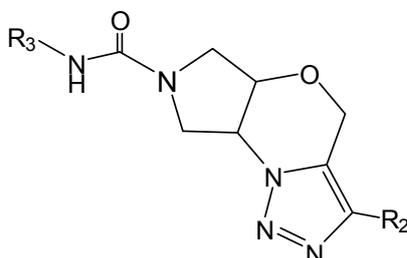
13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ib):



(Ib)

5 que comprende la hidrogenolisis del compuesto (Ia) tal y como se define en la reivindicación 12, en el que R_2 tiene los mismos significados que en la reivindicación 1, en presencia de hidrógeno y un catalizador en un disolvente orgánico.

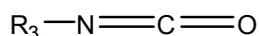
14. Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (Ie) general:



(Ie)

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (Ib) con un isocianato de fórmula (II):

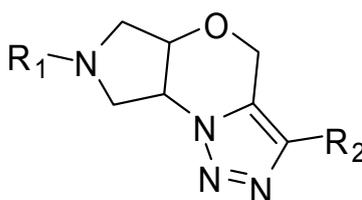
10



(III)

en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una amina en soporte, y en el que R_2 y R_3 tienen los significados de la reivindicación 1.

15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



(I)

15

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (Ib) según lo definido en la reivindicación 13 con un compuesto de fórmula (IV):

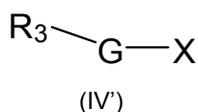


(IV)

20 en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una base y/o un catalizador,

en el que R_1 y R_2 tienen los significados según la reivindicación 1 y X es un halógeno.

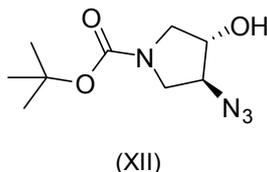
16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el compuesto (IV) puede estar representado por la fórmula (IV'):



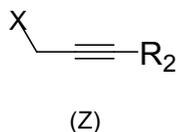
en el que R_3 tiene el significado dado en la reivindicación 1, X es un halógeno y G representa $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$.

17. Procedimiento de preparación de compuesto (I) enantioméricamente puro, que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) o su enantiómero:

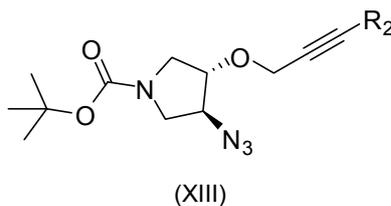


con un compuesto de fórmula (Z) en un disolvente orgánico:

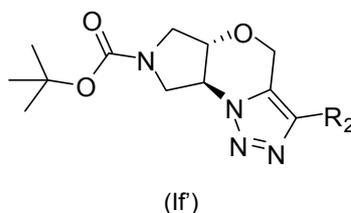


10

- b) calentar el compuesto resultante de fórmula general (XIII), o su enantiómero, en xileno o tolueno:



- c) hidrolizar el compuesto resultante de fórmula (If), o su enantiómero, en un medio ácido:



15

- d) hacer reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (IV) según lo definido en la reivindicación 15 en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una base y un catalizador, o con el compuesto (III) en un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una amina soportada, y en el que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados según la reivindicación 1 y X es según lo definido en la reivindicación 15.

20

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, aditivo, coadyuvante o transportador farmacéuticamente aceptable.