

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 559**

51 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2007 E 07822321 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2097392**

54 Título: **Derivados de 1,2,3-triazol como inhibidores del receptor sigma**

30 Prioridad:

10.11.2006 EP 06380289

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

16.07.2013

73 Titular/es:

LABORATORIOS DEL. DR. ESTEVE, S.A.
(100.0%)

Avda Mare de Deu de Montserrat 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

JAGEROVIC, NADINE;
GOMEZ-DE LA OLIVA, CRISTINA ANA;
GOYA-LAZA, MARÍA PILAR;
DORDAL ZUERAS, ALBERTO y
CUBERES-ALTISENT, MARÍA ROSA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 413 559 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

Derivados de 1,2,3-triazol como inhibidores del receptor sigma

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor sigma, y más particularmente a algunos derivados de 1,2,3-triazol, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad mediada por el receptor sigma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha favorecido en gran medida en los últimos años por el mejor conocimiento de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con las enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides. Se han encontrado pruebas a partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, de que
15 los ligandos de los receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y los trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y en las perturbaciones motoras asociadas con el corea de Huntington, o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al. Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha publicado que el ligando conocido del receptor 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 una afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opioides, tales como el (+)SKF 10047, (+)ciclazocina, y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como el haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse mediante isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadictivos. SKF 10047 tiene una afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1), y tiene una
25 afinidad micromolar por el sitio sigma (σ -2). Haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta a neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al. Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han insinuado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha notificado que son
30 ligandos sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino han 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 dirigido
35 un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Por tanto, la técnica anterior describe diferentes ligandos del receptor sigma.

La solicitud de patente internacional número WO 91/09594 describe generalmente una amplia clase de ligandos del receptor sigma, algunos de los cuales son compuestos de 4-fenilpiperidina, -tetrahidro-piridina o -piperazina que tienen un sustituyente heteroarilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxilo o alcóxialquilo o arilo opcionalmente
40 sustituido en el átomo de N del anillo. Los términos arilo y heteroarilo se definen haciendo mención a varios de tales sustituyentes.

Con respecto a la estructura química de los compuestos descritos en la presente solicitud de patente, debe subrayarse que el sistema cíclico de 1,2,3-triazol ha sido objeto de investigaciones considerables debido principalmente a las propiedades farmacológicas mostradas por algunos de sus derivados y también por su utilidad en la química orgánica sintética. Entre los primeros, informes recientes han tratado con derivados de 1,2,3-triazoles como agentes antimicrobianos, como activadores del canal del potasio (Calderone, V. *et al. Eur. J. Med. Chem.*, 2005, 40, 521-528). Los derivados de 1,2,3-triazol de glicosilo y galactósido se han descrito, respectivamente, como inhibidores de la glicosidasa (Rossi, L.L. *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 3596-3599) y galactina-3 (Salameh, A. *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 3344-3346). Los 2-piridinil-1,2,3-triazoles se han descrito como receptor de tipo 1 del factor de crecimiento transformante beta 1 (Kim, J. *et al, Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 2401-2405). Además, se ha identificado un derivado de 1,2,3-triazol-4-carboxamida (CAI) como un inhibidor de la transducción de señales y el flujo de entrada de calcio biodisponible por vía oral con propiedades antiangiogénicas y antimetastásicas en diferentes tumores humanos (Perabo, F.G., *et al., Anticancer Res.*, 2005, 25, 725-729). Se ha identificado el resto de 1,2,3-triazol como un sustituyente eficaz para un grupo peptídico en los inhibidores de proteasas del VIH-1 (Brik, J. *et al., Chembiochem*, 2005, 6, 1167-1169). Con respecto a temas sintéticos, los 1,2,3-triazoles pueden considerarse los representantes ideales de la "química rápida y fiable" ("click chemistry") (Kolb, C. *et al., Angew. Chem. Int. Edit.*, 2001, 40, 2004-2021), y recientemente, se ha usado 1,2,3-triazol como una alternativa más segura y práctica al cianuro en la reacción de Bruylants (Prashad M. *et al., Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 5455-5458).

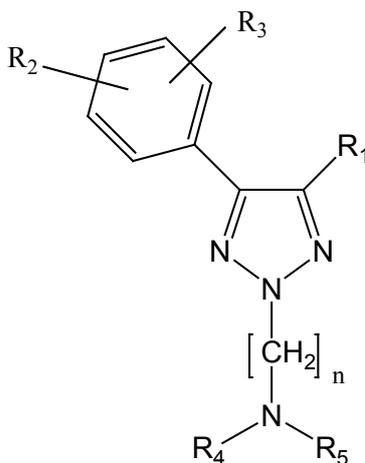
Sin embargo, ninguno de estos documentos sugiere el efecto de estos compuestos sobre el receptor sigma.

Todavía existe la necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor sigma, siendo tanto eficaces como selectivos y teniendo buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

5 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha encontrado una familia de derivados de triazol estructuralmente diferenciados que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma 1. Los compuestos presentan un grupo 1,2,3-triazol que se caracteriza por la sustitución en la posición 2 de una cadena de alquilo que termina en un sustituyente de tipo amina.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



10

(I)

en la que:

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y arilo sustituido o no sustituido;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno;

15 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo, o forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; con la condición de que R₄ y R₅ no son ambos hidrógeno,

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

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

20 En una realización, se prefiere que R₁ sea hidrógeno, alquilo C₁-C₃, fenilo no sustituido o un fenilo sustituido con alquilo C₁-C₃, más preferiblemente hidrógeno, metilo, fenilo o 4-metil-fenilo.

En otra realización preferida, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno, más preferiblemente hidrógeno y cloro. En otra realización preferida uno de R₂ y R₃ está en la posición *para* del grupo fenilo.

25 Además, en otra realización preferida R₄ y R₅ forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado preferiblemente de piperidina, piperazina, imidazol, pirrolidina, morfolina y azepano.

Además, en una realización preferida n es preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6.

30 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal, isómero, profármaco o solvato del mismo.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se definió anteriormente o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al compuesto de fórmula I tal como se definió anteriormente para su uso como medicamento.

5 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I tal como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma 1.

10 En una realización preferida, el compuesto de fórmula I se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

En una realización más preferida, el medicamento es para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Finalmente en otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente como herramienta farmacológica, como ansiolítico o como inmunosupresor.

20 Las preferencias y realizaciones mencionadas anteriormente pueden combinarse para dar compuestos o usos preferidos adicionales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos típicos de esta invención inhiben de manera eficaz y selectiva el receptor sigma 1.

En la presente descripción, los siguientes términos tienen el significado indicado:

25 “Alquilo C₁-C₆” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

30 “Heterociclilo” se refiere a un radical cíclico de 3 a 8 miembros estable sustituido o no sustituido que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 7 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5, 6 ó 7 miembros con uno o más heteroátomos. Puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Adicionalmente, el heterociclo también puede ser un sistema cíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas cíclicos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a azequinas, bencimidazol, benzotiazol, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, morfolina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

35 El grupo heterociclilo puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como fluoro, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

40 “Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está completamente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, se pretende que el término “cicloalquilo” incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, etc.

45 “Arilo” se refiere a radicales de anillos únicos o múltiples, incluyendo radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, tales como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxilocarbonilo, etc.

“Halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o fluoro.

En una realización, se prefiere que R₁ sea hidrógeno, alquilo C₁-C₃, fenilo no sustituido o un fenilo sustituido en la posición *para* por un alquilo C₁-C₃, más preferiblemente hidrógeno, metilo, fenilo o 4-metil-fenilo.

5 En otra realización preferida, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno, más preferiblemente de hidrógeno y cloro. En otra realización preferida uno de R₂ y R₃ está en la posición *para* del grupo fenilo.

Además, en otra realización preferida R₄ y R₅ forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocililo sustituido o no sustituido, seleccionado de preferiblemente piperidina, piperazina, imidazol, pirrolidina, morfolina y azepano.

10 Además, en otra realización preferida n es 2, 3, 4, 5 ó 6.

Compuestos preferidos de fórmula I son los siguientes:

- 1-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-piperidina;
- 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-imidazol];
- 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-pirrolidina];
- 15 - 1-{3-[4-(2,4-dicloro-fenil)-5-*p*-tolil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-piperidina;
- 4-{3-[4-(2,4-dicloro-fenil)-5-*p*-tolil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-morfolina;
- 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-homopiperidina];
- 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-imidazol];
- 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-homopiperidina];
- 20 - Ciclohexil-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]- amina
 - 1-{4-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-butil}-piperidina;
 - 1-{2-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-etil}-piperidina;
 - 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-etil}-morfolina;
 - 1-[2-[4-(*p*-cloro-fenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)etil]-pirrolidina];
 - 25 - 1-{5-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-pentil}-piperidina;
 - 1-[3-[4-(*p*-cloro-fenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-pirrolidina];
 - 1-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-4-phenil-piperidina;
 - 4-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-morfolina;
 - 1-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-4-fenil-piperazina;
 - 30 - 1-[3-(4-metil-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-piperidina;
 - 1-[3-(4-fenil-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-piperidina;
 - 1-{3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-piperidina;
 - 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-azepano;
 - Ciclohexil-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)propil]-amina;
 - 35 - 1-[4-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-butil]-azepano;
 - 1-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-azepano;
 - 4-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-morfolina;
 - 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-piperidina;

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

Adicionalmente, en otra realización preferida de la invención el compuesto de fórmula I es una sal oxálica derivada.

Sales preferidas de los compuestos de fórmula I son las siguientes:

- 5 - Oxalato de 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-2-il)-etil]-azepanio;
- Oxalato de cyclohexil-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-2-il)propil]-amonio;
- Oxalato de 1-[4-(4-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-2-il)-butil]-azepanio;
- Oxalato de 1-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-2-il)-propil]-azepanio
- Oxalato de 4-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-2-il)-propil]-morfolin-4-ium;
- 10 - Oxalato de 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-2-il)-etil]-piperidinio;

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

20 El término “sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, isómero, solvato, profármaco o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, al administrarlo a un destinatario puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, isómeros, solvatos, profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

25 Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto original que contiene un resto básico mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

30 Derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a la especie original.

35 Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula I está dentro del alcance de la invención. El término “profármaco” se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados se le ocurrirán fácilmente a los expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, y amidas.

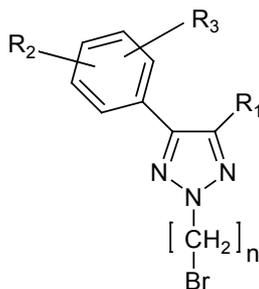
40 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

45 Los compuestos de fórmula I, sus sales, isómeros, profármacos o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere decir, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes, y que no incluye materiales considerados tóxicos en niveles de dosis normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente

superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula I, o de sus sales, isómeros, solvatos o profármacos.

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

Los compuestos de fórmula I definida anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles. En una realización particular de la invención, un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco o solvato del mismo, comprende la reacción de alquilación de un compuesto NHR_4R_5 con un compuesto de fórmula (IV):



10

(IV)

en la que:

R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y arilo sustituido o no sustituido;

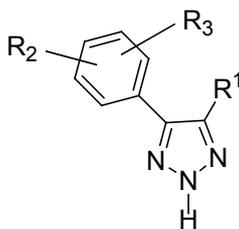
R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno;

15 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo, o forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; y

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

con la condición de que R_4 y R_5 no son ambos hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante alquilación de un compuesto de fórmula (III):



20

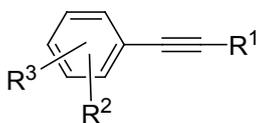
(III)

con un dibromuro de n -alquilo de fórmula $[\text{Br}-(-\text{CH}_2-)_n-\text{Br}]$,

en la que R_1 , R_2 , R_3 y n son tal como se definieron anteriormente.

25 Esta reacción tiene lugar en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidróxidos tales como hidróxido de potasio, utilizando un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo Bu_4NBr .

Pueden obtenerse NH -1,2,3-triazoles de fórmula (III) mediante la cicloadición de tri- n -butilestaño azida con alquinos mono o disustituidos de fórmula (II):

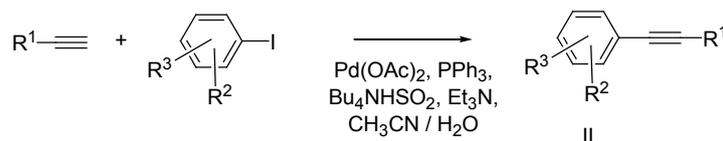


II

en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se definieron anteriormente.

Esta reacción de cicloadición tiene lugar en condiciones de presión y calentamiento según métodos conocidos (S. Kozima, T. Itano, N. Mihara, K. Sisido, T. Isida, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 117-126; T. Hitomi, S. Kozima, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *127*, 273-280). Luego, el grupo tributilestannilo se sustituye posteriormente por un protón en condiciones suaves.

Los alquinos (II) mono o disustituídos utilizados en esta síntesis pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de los correspondientes yodobenceno y alquino monosustituído (J. F. Nguefack, V. Bolitt, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5527-5530) según la reacción mostrada a continuación:



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

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo tal forma en una composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas las formas de ese tipo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por el receptor sigma 1, método que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por sigma 1 que pueden tratarse o prevenirse están la diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunitarias, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. Los compuestos de la invención también pueden emplearse como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente, adyuvante, o vehículo, farmacéuticamente aceptable para su administración a un paciente.

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

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, o bien sólida o bien líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo almíbar, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones sólidas orales pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, relleno o preparación de comprimidos. Pueden utilizarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el principio activo por todas esas composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse opcionalmente según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar adaptadas para su administración parenteral, tal como productos liofilizados, suspensiones o disoluciones estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden utilizarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

5 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando métodos habituales tales como los descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y de los EE.UU. y textos de referencia similares.

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

10 Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que está tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, los principios activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con dosis diarias totales normales en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

15 Los compuestos y composiciones de esta invención pueden utilizarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Los siguientes ejemplos se facilitan sólo como ilustración adicional de la invención, no deben tomarse como una definición de los límites de la invención.

EJEMPLOS

20 Ejemplo 1. Síntesis de 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-piperidina (compuesto 1).

Etapa A: Se calentó una mezcla de azida de tri-*n*-butilestaño (0,86 mL, 3,15 mmol) con el 4-clorofeniletinilbenceno (3 mmol) a 150°C durante 70 h en una botella de vidrio sellada. Se purificó la disolución resultante mediante cromatografía en columna (ciclohexano/AcOEt, 5:1) y se recristalizó en (ciclohexano/AcOEt) para dar 4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-1H(2H)-[1,2,3]triazol como un sólido blanco (413 mg, rendimiento del 54%); p.f. 124–126°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,51-7,46 (m, 4 H), 7,38-7,35 (m, 3 H), 7,31 (dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = ⁵J = 2,2 Hz, 2 H) ppm. EM-ES: m/z = 278 [M⁺⁺Na], 256 [M⁺]. C₁₄H₁₀ClN₃ (255,70): calc. C 65,76, H 3,94, N 16,43; hallado C 65,93, H 3,84, N 16,37.

30 Etapa B: A una disolución de 4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-1H(2H)-[1,2,3]triazol (0,16 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se le añadió K₂CO₃ (26 mg, 0,19 mmol) y Bu₄NBr (5 mg, 0,02 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura de reflujo. Luego se añadió 1,3-dibromopropano (38 mg, 0,19 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo durante 10 min. Se filtró la disolución resultante y se lavó el material sólido restante con Et₂O (20 mL). La evaporación de las disoluciones combinadas proporcionó un residuo aceitoso. La cromatografía en columna sobre gel de sílice del producto bruto aceitoso con ciclohexano/AcOEt (10:1) dio 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)]-3-bromopropano (35 mg, rendimiento del 60%); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,51-7,49 (2H, m), 7,47 (2H, dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = ⁵J = 2,4 Hz), 7,38-7,34 (3H, m), 7,32 (2H, dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = ⁵J = 2,4 Hz), 4,64 (2H, t, ³J = 6,5 Hz), 3,49 (2H, t, ³J = 6,5 Hz), 2,58 (2H, qt, ³J = 6,5 Hz) ppm. EM-ES: m/z = 379 (27), 377 (100), 375 (79) [M⁺]; 296 (14) [M-79]; 268 (29) [M-109]; 212 (27) [M-165]; 165 (21) [M-212].

40 Etapa C: Se sometieron a reflujo 41-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)]-3-bromopropano (26 mg, 0,07 mmol) y piperidina (9 mg, 0,10 mmol) en etanol durante 1 h en presencia de carbonato de sodio anhidro (11 mg, 0,10 mmol). Entonces se filtró la mezcla de reacción. Se lavó el sólido con CH₂Cl₂. Se evaporaron los filtrados combinados a vacío. Entonces se purificó el aceite resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-piperidina (35 mg, rendimiento del 75%); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,53-7,46 (4H, m), 7,39-7,31 (5H, m), 4,52 (2H, t, ³J = 7,1 Hz), 2,46-2,39 (6H, m), 2,23 (2H, qt, ³J = 7,2 Hz), 1,58 (4H, qt, ³J = 5,5 Hz), 1,42 (2H, qt, ³J = 5,5 Hz) ppm. EM-ES: m/z = 382 (5), 381 (4), 380 (14) [M⁺]; 98 (100) [M-283]; 84 (30) [M-297].

Los compuestos de los ejemplos 2-21 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 1 utilizando el alquino mono o disustituido apropiado en la etapa A, el dibromoalcano apropiado en la etapa B y el NH-heterociclo o amina apropiado en la etapa C.

50 Ejemplo 2. 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-imidazol (compuesto 2).

p.f. 122–124°C. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,60 (1H, s), 7,54-7,52 (2H, m), 7,49 (2H, d, ³J = 8,5 Hz), 7,40-7,38 (3H, m), 7,34 (2H, d, ³J = 8,5 Hz), 7,10 (1H, s), 7,02 (1H, s), 4,48 (2H, t, ³J = 6,5 Hz), 4,09 (2H, t, ³J = 6,5 Hz), 2,49 (2H, qt, ³J = 6,5 Hz) ppm. EM-ES: m/z = 365 (13), 364 (8), 363 (36) [M⁺]; 364 (12), 362 (38) [M-1]; 95 (82) [M-269]; 82 (100) [M-282]; 212 (27) [M-165]; 165 (21) [M-212].

Ejemplo 3. 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-pirrolidina (compuesto 3).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,70$ (1H, d, $^4\text{J} = 2,0$ Hz), $7,51-7,49$ (2H, m), $7,42-7,38$ (4H, m), $7,33$ (1H, dd, $^3\text{J} = 8,3$ Hz, $^4\text{J} = 2,0$ Hz), $4,56$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $2,75-2,72$ (6H, m), $2,37$ (2H, qt, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $1,87$ (4H, qt, $^3\text{J} = 3,4$ Hz) ppm. EM-ES: $m/z = 402$ (1), 400 (1) [M^+]; 111 (20) [$\text{M}-290$]; 84 (100) [$\text{M}-317$]; 70 (19) [$\text{M}-331$].

5 **Ejemplo 4. 1-[3-[4-(2,4-diclorofenil)-5-p-tolil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-piperidina (compuesto 4).**

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta =$: $7,44$ (1H, d, $^4\text{J} = 2,2$ Hz), $7,40$ (1H, d, $^3\text{J} = 8,5$ Hz), $7,36-7,33$ (3H, m), $7,12$ (2H, d, $^3\text{J} = 8,1$ Hz), $4,54$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,1$ Hz), $2,44-2,39$ (6H, m), $2,34$ (3H, s), $2,23$ (2H, qt, $^3\text{J} = 7,1$ Hz), $1,61-1,54$ (4H, m), $1,46-1,42$ (2H, m) ppm. EM-ES: $m/z = 98$ (100) [$\text{M}-331$]; 84 (25) [$\text{M}-345$].

Ejemplo 5. 4-[3-[4-(2,4-diclorofenil)-5-p-tolil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-morfolina (compuesto 5).

10 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,41$ (1H, dd, $^4\text{J} = 2,4$ Hz, $^5\text{J} = 0,4$ Hz), $7,38$ (1H, d, $^3\text{J} = 8,6$ Hz, $^5\text{J} = 0,4$ Hz), $7,33$ (1H, dd, $^3\text{J} = 8,6$ Hz, $^4\text{J} = 2,4$ Hz), $7,32$ (2H, dd, $^3\text{J} = 8,1$ Hz, $^4\text{J} = 1,8$ Hz), $7,10$ (2H, ddd, $^3\text{J} = 8,1$ Hz, $^4\text{J} = 1,8$ Hz, $^5\text{J} = 0,5$ Hz), $4,55$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $3,69$ (4H, t, $^3\text{J} = 4,7$ Hz), $2,42-2,45$ (2H, m), $2,32$ (3H, s), $2,21$ (2H, qt, $^3\text{J} = 7,0$ Hz) ppm. EM-ES: $m/z = 431$ [M^+].

Ejemplo 6. 1-[3-[4-(p-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-homopiperidina (compuesto 6).

15 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,51-7,44$ (4H, m), $7,37-7,33$ (3H, m), $7,30$ (2H, dt, $^3\text{J} = 8,8$ Hz, $^4\text{J} = ^5\text{J} = 2,3$ Hz), $4,51$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,1$ Hz), $2,67$ (4H, t, $^3\text{J} = 5,5$ Hz), $2,62$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,1$ Hz), $2,20$ (2H, qt, $^3\text{J} = 7,1$ Hz), $1,68-1,55$ (8H, m) ppm. EM-ES: $m/z = 395,1$ [M^+].

Ejemplo 7. 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-imidazol (compuesto 7).

20 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,73$ (1H, d, $^4\text{J} = 1,8$ Hz), $7,62$ (1H, s a), $7,57-7,53$ (2H, m), $7,47-7,41$ (4H, m), $7,37$ (2H, dd, $^3\text{J} = 8,4$ Hz, $^4\text{J} = 2,0$ Hz), $7,13$ (1H, s a), $7,05$ (1H, s a), $4,50$ (2H, t, $^3\text{J} = 6,4$ Hz), $4,12$ (2H, t, $^3\text{J} = 6,4$ Hz), $2,52$ (2H, qt, $^3\text{J} = 6,4$ Hz) ppm. EM-ES: $m/z = 398,1$ [M^+].

Ejemplo 8. 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-homopiperidina (compuesto 8).

25 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,64$ (1H, d, $^4\text{J} = 1,8$ Hz), $7,46-7,42$ (2H, m), $7,36-7,31$ (4H, m), $7,28$ (2H, dd, $^3\text{J} = 8,8$ Hz, $^4\text{J} = 1,8$ Hz), $4,47$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $2,65$ (4H, t, $^3\text{J} = 4,5$ Hz), $2,60$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $2,19$ (2H, qt, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $1,55$ (8H, s a) ppm. EM-ES: $m/z = 429,2$ [M^+].

Ejemplo 9. 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-ciclohexilamina (compuesto 9).

30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 77,66$ (1H, d, $^4\text{J} = 1,9$ Hz), $7,49-7,44$ (2H, m), $7,38-7,34$ (4H, m), $7,30$ (1H, dd, $^3\text{J} = 8,5$ Hz, $^4\text{J} = 1,9$ Hz), $4,59$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $3,11$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $2,96$ (1H, tt, $^3\text{J}_{\text{ax-ax}} = 11,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{ax-eq}} = 3,8$ Hz), $2,65$ (2H, qt, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $2,19-2,15$ (2H, m), $1,80-1,77$ (2H, m), $1,61-1,49$ (3H, m), $1,27-1,12$ (4H, m) ppm. EM-ES: $m/z = 429,2$ [M^+].

Ejemplo 10. 1-[4-[4-(p-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)butil]-piperidina (compuesto 10)

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,51-7,44$ (4H, m), $7,36-7,32$ (3H, m), $7,30$ (2H, dt, $^3\text{J} = 8,5$ Hz, $^4\text{J} = ^5\text{J} = 2,2$ Hz), $4,46$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,2$ Hz), $2,35-2,29$ (6H, m), $2,03$ (2H, qt, $^3\text{J} = 7,5$ Hz), $1,60-1,51$ (6H, m), $1,43-1,39$ (2H, m) ppm. EM-ES: $m/z = 395,1$ [M^+] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4$ $1/3 \text{H}_2\text{O}$ (419,6): calc. C 68,90, H 6,96, N 13,97; hallado C 68,92, H 7,09, N 13,70.

Ejemplo 11. 1-[2-[4-(p-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)etil]-piperidina (compuesto 11).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,51-7,44$ (4H, m), $7,37-7,28$ (5H, m), $4,59$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,5$ Hz), $2,99$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,5$ Hz), $2,49$ (4H, t, $^3\text{J} = 5,4$ Hz), $1,57$ (4H, qt, $^3\text{J} = 5,4$ Hz), $1,41$ (2H, qt, $^3\text{J} = 4,5$ Hz) ppm. EM-ES: $m/z = 367$ [M^+]. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4$ x $1/3 \text{Et}_2\text{O}$ (391,6): calc. C 68,50, H 6,78, N 14,31; hallado C 68,80, H 6,63, N 14,25.

40 **Ejemplo 12. 4-[2-[4-(p-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)etil]-morfolina (compuesto 12).**

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,54-7,47$ (4H, m), $7,39-7,32$ (5H, m), $4,62$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $3,72$ (4H, t, $^3\text{J} = 4,5$ Hz), $3,04$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,0$ Hz), $2,57$ (4H, t, $^3\text{J} = 4,5$ Hz) ppm. EM-ES: $m/z = 369,1$ [M^+]. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$ x $1/3 \text{Et}_2\text{O}$ (393,6): calc. C 65,10, H 6,23, N 14,24; hallado C 64,80, H 6,00, N 14,36.

Ejemplo 13. 1-[2-[4-(p-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)etil]-pirrolidina (compuesto 13).

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 7,51-7,49$ (2H, m), $7,47$ (2H, dt, $^3\text{J} = 8,4$ Hz, $^4\text{J} = ^5\text{J} = 2,1$ Hz), $7,37-7,33$ (3H, m), $7,30$ (2H, dt, $^3\text{J} = 8,4$ Hz, $^4\text{J} = ^5\text{J} = 2,1$ Hz), $4,60$ (2H, t, $^3\text{J} = 7,2$ Hz), $3,14$ (2H, m, $^3\text{J} = 7,2$ Hz), $2,59$ (4H, m), $1,78$ (4H, m) ppm. EM-ES: $m/z = 353,1$ [M^+].

Ejemplo 14. 1-[5-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)pentil]-piperidina (compuesto 14).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,52-7,49 (2H, m), 7,47 (2H, dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = ⁵J = 2,2 Hz), 7,38-7,34 (3H, m), 7,31 (2H, dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = ⁵J = 2,2 Hz), 4,46 (2H, t, ³J = 7,3 Hz), 2,39-2,23 (H, m), 2,05 (2H, t, ³J = 7,3 Hz), 1,60-1,58 (6H, m), 1,43-1,38 (4H, m) ppm. EM-ES: m/z = 409,2 [M⁺].

5 Ejemplo 15. 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-pirrolidina (compuesto 15).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,56-7,49 (4H, m), 7,39-7,30 (5H, m), 4,55 (2H, t, ³J = 7,0 Hz), 3,42 (2H, t, ³J = 6,7 Hz), 2,62-2,50 (6H, m), 2,26 (2H, qt, ³J = 7,0 Hz), 1,82-1,76 (2H, m) ppm. EM-ES: m/z = 367,1 [M⁺].

Ejemplo 16. 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-(4-fenil)piperidina (compuesto 16).

10 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,53-7,50 (2H, m), 7,48 (2H, dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = ⁵J = 2,0 Hz), 7,38-7,34 (3H, m), 7,32 (2H, dt, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = ⁵J = 2,0 Hz), 7,28-7,26 (2H, m), 7,22-7,18 (3H, m), 4,54 (2H, t, ³J = 7,2 Hz), 3,04 (2H, dt, ²J = 11,5 Hz, ³J = 3,2 Hz), 2,50 (2H, t, ³J = 7,2 Hz), 2,49-2,45 (1H, m), 2,26 (2H, qt, ³J = 7,2 Hz), 2,05 (2H, td, ²J = ³J = 11,5 Hz, ³J = 3,2 Hz), 1,84-1,75 (4H, m) ppm. EM-ES: m/z = 457,2 [M⁺]. C₂₈H₂₉ClN₄ (457,0): calc. C 73,59, H 6,40, N 12,26; hallado C 73,37, H 6,21, N 12,44.

Ejemplo 17. 4-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-morfolina (compuesto 17).

15 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,47-7,39 (4H, m), 7,31-7,23 (5H, m), 4,47 (2H, t, ³J = 7,0 Hz), 3,63 (4H, t, ³J = 7,0 Hz), 2,43-2,36 (6H, m), 2,15 (2H, qt, ³J = 7,0 Hz) ppm. C₂₁H₂₃ClN₄O (382,7): calc. C 65,87, H 6,05, N 14,63; hallado C 65,45, H 5,77, N 14,28.

Ejemplo 18. 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-(4-fenil)piperazina (compuesto 18).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,54-7,51 (2H, m), 7,49 (2H, d, ³J = 8,4 Hz), 7,39-7,37 (3H, m), 7,33 (2H, d, ³J = 8,4 Hz), 7,27 (2H, t, ³J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, dd, ³J = 8,8 Hz, ³J = 7,1 Hz), 6,86 (1H, t, ³J = 7,3 Hz), 4,57 (2H, t, ³J = 7,0 Hz), 3,29 (4H, t, ³J = 4,8 Hz), 2,63 (4H, t, ³J = 4,8 Hz), 2,55 (2H, t, ³J = 7,0 Hz), 2,28 (2H, qt, ³J = 7,0 Hz) ppm. EM-ES: m/z = 458,3 [M⁺]. C₂₇H₂₈ClN₅ (458,0): calc. C 70,81, H 6,16, N 15,29; hallado C 70,54, H 5,96, N 15,30

Ejemplo 19. 1-[3-[4-metil-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-piperidina (compuesto 19).

25 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,65 (2H, dt, ³J = 6,5 Hz, ⁴J = 1,8 Hz), 7,45-7,31 (3H, m), 4,40 (2H, t, ³J = 7,0 Hz), 2,45 (3H, s), 2,43-2,32 (6H, m), 2,12 (2H, qt, ³J = 7,0 Hz), 1,55 (4H, qt, ³J = 5,2 Hz), 1,44-1,39 (2H, m) ppm. EM-ES: m/z = 285,2 [M⁺+1]. C₁₇H₂₄N₄ (284,40): calc. C 71,29, H 8,51, N 19,70; hallado C 71,58, H 8,31, N 19,60.

Ejemplo 20. 1-[3-[4-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-piperidina (compuesto 20).

30 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,74 (1H, s, H₅), 7,70 (2H, d, ³J = 7,8 Hz), 7,38-7,29 (3H, m), 4,43 (2H, t, ³J = 7,0 Hz), 2,29-2,26 (6H, m), 2,14 (2H, qt, ³J = 7,0 Hz), 1,55-1,47 (4H, m), 1,36-1,33 (2H, m) ppm. EM-ES: m/z = 271,3 [M⁺+1]. C₁₆H₂₂N₄ (270,37): calc. C 71,08, H 8,20, N 20,72; hallado C 70,84, H 8,17, N 20,89.

Ejemplo 21. 1-[3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-piperidina (compuesto 21).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 7,92 (1H, d, ⁵J_{H-F} = 4,2 Hz), 7,87 (1H, dd, ³J = 8,8 Hz, ⁴J_{H-F} = 7,6 Hz), 7,37-7,32 (2H, m), 4,51 (2H, t, ³J = 7,1 Hz), 2,40-2,35 (6H, m), 1,57 (4H, qt, ³J = 5,6 Hz), 1,53-1,40 (2H, m) ppm. EM-ES: m/z = 367, 369 [M⁺+1]. C₁₆H₂₀BrFN₄ (367,26): calc. C 52,33, H 5,49, N 15,26; hallado C 51,94, H 5,18, N 15,44 .

35 Los ejemplos 22-27 se han preparado como se describe en el ejemplo 1 empezando desde los correspondientes alquinos y dibromoalcanos.

Ejemplo 22. 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-azepano (compuesto 22).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,75 (1H, s), 7,72-7,70 (2H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 7,30, 7,27 (1H, m), 4,47 (2H, t, 3J = 6,7 Hz), 3,08 (2H, t, 3J = 6,7 Hz), 2,65 (4H, t, 3J = 5,2 Hz), 1,54-1,49 (8H, m) ppm. EM-ES: m/z = 271.

40 Ejemplo 23. ciclohexil-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)propil]-amina (compuesto 23).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,80 (1H, s), 7,77-7,24 (2H, m), 7,41 (2H, tt, 3J = 7,4 Hz, 4J = 1,5 Hz), 7,32 (1H, tt, 3J = 7,4 Hz, 4J = 1,5 Hz), 4,53 (2H, t, 3J = 6,8 Hz), 3,02-2,98 (1H, m), 2,64 (2H, t, 3J = 6,8 Hz), 2,37 (1H, tt, 3J = 10,4 Hz, 3J = 3,7 Hz), 2,13 (2H, qt, 3J = 6,8 Hz), 1,85-1,81 (2H, m), 1,69-1,67 (2H, m), 1,60-1,56 (1H, m), 1,20-1,00 (5H, m) ppm. EM-ES: m/z = 284 (6); 241 (100); 186 (88); 98 (60).

45 Ejemplo 24. 1-[4-(4-fenyl-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-butil]-azepano (compuesto 24).

1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,82 (1H, s), 7,78 (2H, d, 3J = 7,2 Hz), 7,42 (2H, t, 3J = 7,2 Hz), 7,36-7,34 (1H, m), 4,47 (2H, t, 3J = 7,3 Hz), 2,61-2,57 (4H, m), 2,50 (2H, t, 3J = 7,3 Hz), 2,02 (2H, qt, 3J = 7,3 Hz), 1,58-1,46 (10H, m) ppm. EM-ES: m/z = 299.

Ejemplo 25. 1-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-azepano (compuesto 25).

5 1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,79 (1H, s), 7,75 (2H, dt, 3J = 7,2 Hz, 4J = 1,5 Hz), 7,42 (2H, tt, 3J = 7,2 Hz, 4J = 1,5 Hz), 7,31 (1H, tt, 3J = 7,2 Hz, 4J = 1,5 Hz), 4,49 (2H, t, 3J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, 3J = 5,5 Hz), 2,54 (2H, t, 3J = 7,0 Hz), 2,14 (2H, qt, 3J = 7,0 Hz), 1,61-1,54 (8H, m) ppm. EM-ES: m/z = 285.

Ejemplo 26. 4-[3-(4-fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-propil]-morfolina (compuesto 26).

10 1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,79 (1H, s), 7,74 (2H, d, 3J = 6,9 Hz), 7,42-7,37 (2H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 4,50 (2H, t, 3J = 7,0 Hz), 2,67 (4H, t, 3J = 4,7 Hz), 2,42-2,35 (6H, m), 2,14 (2H, qt, 3J = 7,0 Hz) ppm. EM-ES: m/z = 273.

Ejemplo 27. 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-piperidina (compuesto 27).

15 1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,82 (1H, s), 7,80-7,77 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 4,59 (2H, t, 3J = 7,2 Hz), 2,97 (2H, t, 3J = 7,2 Hz), 2,48 (4H, t, 3J = 5,2 Hz), 1,58 (4H, qt, 3J = 5,2 Hz), 1,47-1,41 (2H, m) ppm. EM-ES: m/z = 98 (100).

Ejemplo 28. Oxalato de 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-azepanium (compuesto 28).

20 1-[2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]azepano (compuesto 22) (0,25 mmol) se disolvió en éter (0,5 mL) y se mezcló con una solución de ácido oxálico(0,25 mmol) en AcOEt (0,1 mL) para dar oxalato de 1-[2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]azepanium como un precipitado blanco que se filtró y se secó a vacío. 1H RMN (500 MHz, DMSOd₆, 25 °C) δ = 8,32 (1H, s), 7,85 (2H, d, 3J = 7,4 Hz), 7,47 (2H, t, 3J = 7,4 Hz), 7,38 (1H, t, 3J = 7,4 Hz), 4,78 (2H, t, 3J = 6,2 Hz), 3,52 (2H, sw), 3,09 (4H, sw), 1,70 (4H, sw), 1,55 (4H, sw) ppm. EM-ES m/z = 271,0; C₁₈H₂₄N₄O₄ x ½ H₂O (369,4): calc. C 58,52, H 6,82, N 15,17; hallado C 58,08, H 6,61, N 14,71.

Los ejemplos 29-33 se han preparado como se describe en el ejemplo 28 empezando desde los correspondientes derivados de amina.

25 Ejemplo 29. Oxalato de ciclohexil-[3-(4-fenil-2H-1,2,3]triazol-2-il)propil]-amonio (compuesto 29).

1H RMN (300 MHz, DMSOd₆, 25 °C) δ = 8,25 (1H, s), 7,81 (2H, d, 3J = 7,2 Hz), 7,45 (2H, t, 3J = 7,2 Hz), 7,38-7,33 (1H, m), 4,54 (2H, t, 3J = 7,1 Hz), 2,99-2,94 (3H, m), 2,21 (2H, t, 3J = 7,1 Hz), 1,93 (2H, sw), 1,70 (2H, sw), 1,58-1,54 (1H, m), 1,23-1,12 (5H, m) ppm. EM-ES m/z = 285,0; C₁₉H₂₆N₄O₄ (374,2): calc. C 60,95, H 7,00, N 14,96; hallado C 60,60, H 7,29, N 14,77.

30 Ejemplo 30. Oxalato de 1-[4-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-butil]-azepanium (compuesto 30).

1H RMN (400 MHz, DMSOd₆, 25 °C) δ = 8,21 (1H, s), 7,79 (2H, dt, 3J = 7,3 Hz, 4J = 1,5 Hz), 7,42 (2H, td, 3J = 7,3 Hz, 4J = 1,5 Hz), 7,33 (1H,tt, 3J = 7,3 Hz, 4J = 1,5 Hz), 4,45 (2H, t, 3J = 7,1 Hz), 3,12 (4H, sw), 3,06-3,02 (2H, m), 1,89 (2H, qt, 3J = 7,1 Hz), 1,70 (4H, sw), 1,64-1,59 (2H, m), 1,53 (4H, sw) ppm. EM-ES m/z = 299,0; C₂₀H₂₈N₄O₄ x ½ H₂O (497,46): calc. C 60,59, H 7,12, N 14,13; hallado C 60,56, H 7,29, N 13,81.

35 Ejemplo 31. Oxalato de 1-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-azepanium (compuesto 31).

1H RMN (400 MHz, DMSOd₆, 25 °C) δ = 8,25 (1H, s), 7,81 (2H, d, 3J = 7,4 Hz), 7,43 (2H, t, 3J = 7,4 Hz), 7,34 (1H,t, 3J = 7,3 Hz), 4,51 (2H, t, 3J = 6,7 Hz), 3,15 (4H, sw), 3,07 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,72 (4H, sw), 1,54 (4H, sw) ppm. EM-ES m/z = 285,0; C₁₉H₂₆N₄O₄ x 2 H₂O x ½ C₂H₂O₄ (455,4): calc. C 54,91, H 6,68, N 12,81; hallado C 54,97, H 6,31, N 13,25.

40 Ejemplo 32. Oxalato de 4-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-morfolin-4-ium (compuesto 32).

1H RMN (400 MHz, DMSOd₆, 25 °C) δ = 8,26 (1H, s), 7,84 (2H, dt, 3J = 7,2 Hz, 4J = 1,4 Hz), 7,46 (2H, tt, 3J = 7,2 Hz, 4J = 1,4 Hz), 7,37 (1H,tt, 3J = 7,2 Hz, 4J = 1,4 Hz), 4,52 (2H, t, 3J = 7,3 Hz), 3,69 (4H, sw), 2,83 (4H, sw), 2,78 (2H, t, 3J = 7,8 Hz), 2,20 (2H, qt, 3J = 7,3 Hz) ppm. ES-MS m/z = 273,0; C₁₇H₂₂N₄O₅ x ½ H₂O (462,4): caldc. C 54,98, H 6,24, N 15,09; hallado C 54,75, H 5,90, N 14,81.

45 Ejemplo 33. Oxalato de 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-piperidinium (compuesto 33).

1H RMN (300 MHz, DMSOd₆, 25 °C) δ = 8,31 (1H, s), 7,83 (2H, d, 3J = 8,1 Hz), 7,46 (2H, t, 3J = 8,1 Hz), 7,39-7,34 (1H,m), 4,77 (2H, t, 3J = 6,0 Hz), 1,60 (4H, sw), 1,45 (2H, sw) ppm. ES-MS m/z = 257,3; C₁₇H₂₂N₄O₅ x ½ C₂H₂O₄ (391,4): calc. C 55,24, H 5,92, N 14,31; hallado C 55,59, H 5,86, N 14,64.

EJEMPLOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se sometieron algunos de los compuestos sintetizados según los procedimientos descritos anteriormente para determinar su actividad como inhibidores de sigma 1. Se siguió el siguiente protocolo:

5 Se realizaron preparaciones de membrana cerebral y ensayos de unión para el receptor σ_1 según se describe (DeHaven-Hudkins et al., 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un homogeneizador Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4°C. El sedimento se volvió a suspender en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37°C durante 30 min., y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4°C. Después de esto, se volvió a suspender el sedimento en tampón Tris-HCl recién preparado (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

15 Cada tubo de ensayo contenía 10 μL de [^3H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μL de la suspensión de tejido en un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración final de tejido de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido /ml. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μM . Se incubaron todos los tubos a 37°C durante 150 min. antes de que terminara la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [enjuagados previamente en una disolución de polietilimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Se lavaron entonces los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Después de la adición de la preparación de centelleo, las muestras se dejaron equilibrarse durante toda la noche. Se determinó la cantidad de radioactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteína por el método de Lowry et al. (1951).

Bibliografía

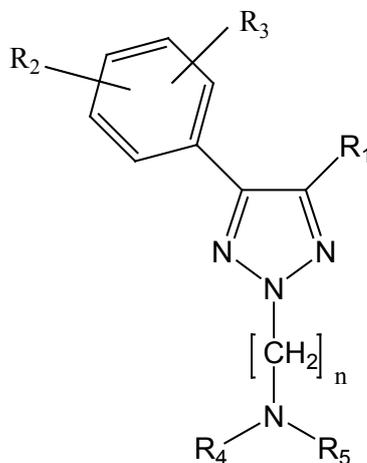
- DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [^3H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.
- 25 Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, y R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* 193, 265.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla I:

Nº de compuesto	Porcentaje de inhibición de sigma 1 (0,1 μM)	Porcentaje de inhibición de sigma 1 (0,01 μM)
6	52,5	36,5
10	59,1	26,1
19	78,5	31,2
20	82,2	43,6
21	83,4	25,8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I:



(I)

5 en la que

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y arilo sustituido o no sustituido;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno;

10 R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo, o forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; con la condición de que R₄ y R₅ no son ambos hidrógeno,

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, fenilo no sustituido o un fenilo sustituido por un alquilo C₁-C₃, más preferiblemente hidrógeno, metilo, fenilo o 4-metil-fenilo.

15 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno, más preferiblemente hidrógeno y cloro.

4. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 3, en el que uno de R₂ y R₃ está en la posición *para* del grupo fenilo.

20 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ y R₅ forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente seleccionado de piperidina, piperazina, imidazol, pirrolidina, morfolina y azepano.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6.

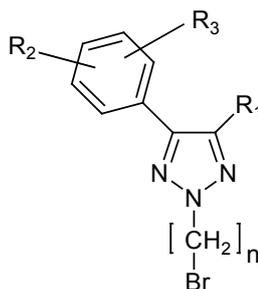
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que es:

- 25
- 1-{3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-piperidina;
 - 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-imidazol];
 - 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-pirrolidina];
 - 1-{3-[4-(2,4-dicloro-fenil)-5-*p*-tolil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-piperidina;
 - 4-{3-[4-(2,4-dicloro-fenil)-5-*p*-tolil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil}-morfolina;

30

 - 1-[3-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-homopiperidina];
 - 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-imidazol];

- 1-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-homopiperidina;
 - Ciclohexil-[3-[4-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)propil]-amina
 - 1-[4-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-butil]-piperidina;
 - 1-[2-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-etil]-piperidina;
 - 5 - 4-[2-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-etil]-morfolina;
 - 1-[2-[4-(*p*-clorofenil)-5-fenil-([1,2,3]triazol-2-il)etil]-pirrolidina;
 - 1-[5-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-pentil]-piperidina;
 - 4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-2-(3-pirrolidin-1-il-propil)-2H-[1,2,3]triazol;
 - 1-[3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil]-4-fenil-piperidina;
 - 10 - 4-[3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil]-morfolina;
 - 1-[3-[4-(4-cloro-fenil)-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il]-propil]-4-fenil-piperazina;
 - 1-[3-(4-metil-5-fenil-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-piperidina;
 - 1-[3-(4-fenil-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-piperidina;
 - 1-[3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-2-il]-propil]-piperidina;
 - 15 - 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-azepano;
 - Ciclohexil-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)propil]-amina;
 - 1-[4-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-butil]-azepano;
 - 1-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-azepano;
 - 4-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-morfolina;
 - 20 - 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-piperidina;
 - o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, el cual es una sal oxálica del mismo.
9. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 que es:
- 25 - Oxalato de 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-azepanium;
 - Oxalato de cyclohexil-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)propil]-amonio;
 - Oxalato de 1-[4-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-butil]-azepanium;
 - Oxalato de 1-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-azepanium;
 - Oxalato de 4-[3-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-propil]-morfolin-4-ium;
 - 30 - Oxalato de 1-[2-(4-fenil-2H-[1,2,3]triazol-2-il)-etil]-piperidinio
10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, estereoisómero o solvato del mismo, que comprende la reacción de alquilación de un compuesto NHR_4R_5 con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que:

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y arilo sustituido o no sustituido;

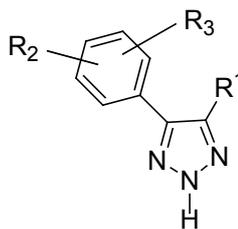
5 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo, o forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; y

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

con la condición de que R₄ y R₅ no son ambos hidrógeno.

10 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula (IV) se prepara mediante la alquilación del compuesto de fórmula (III):

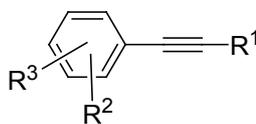


(III)

con un dibromuro de n-alquilo de fórmula [Br-(-CH₂)_n-Br];

15 en el que R₁, R₂, R₃ y n son según la reivindicación 10.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara mediante la cicloadición de tri-n-butilestaño azida con un compuesto de fórmula (II):



II

20 en la que R₁, R₂ y R₃ se definen como en la reivindicación 10.

13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, esteroisómero, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 14. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.

30 15. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, deficiencias en el aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular

isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular, depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunitarias.

5 16. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio o otras condiciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

10 17. Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o enfermedad seleccionada del grupo consistente en diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias, dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

15 18. Uso de un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de una herramienta farmacológica o en la fabricación de un medicamento ansiolítico o inmunosupresor.