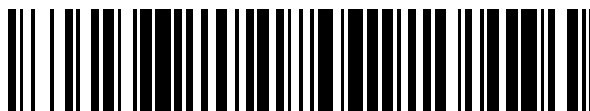


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 818**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2014 PCT/EP2014/058036**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2014 E 14720538 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2986616**

54 Título: **Compuestos triazólicos tricíclicos como ligandos de receptores sigma**

30 Prioridad:

19.04.2013 EP 13382143

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

04.08.2017

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DIAZ-FERNÁNDEZ, JOSÉ-LUIS;
ALMANSA-ROSALES, CARMEN y
CUEVAS-CORDOBÉS, FÉLIX**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 628 818 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 como ligandos de receptores sigma

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada enormemente en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y en enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptores sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos 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 esta solicitud se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores de hormonas o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle *et al*. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

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

30 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo digestivo) así como en el desarrollo embrionario a partir de sus fases más tempranas, y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos compuestos farmacéuticos, tales como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, 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 *et al* (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. *et al*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218].

40 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes de 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, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

45 Los agonistas de receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de p-glicoproteína, de modo que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que agonistas de receptores sigma-2 inducen apoptosis en líneas celulares de tumor mamario resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Por tanto, pueden usarse agonistas de receptores sigma-2 como agentes antineoplásicos a dosis que inducen apoptosis o a dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden prevenir los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha encontrado que antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia retardada que aparecen en pacientes debido a tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores

sigma-2 también parecen desempeñar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen 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 dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalémicos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la posibilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

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

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 dieron a conocer derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados de pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica sobre receptores sigma.

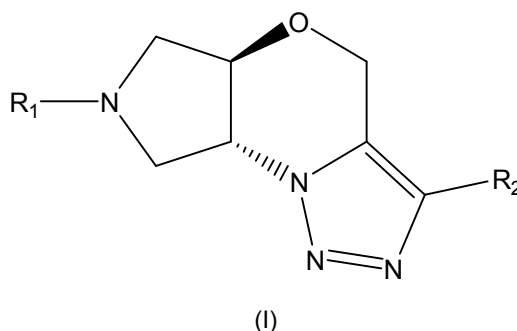
El documento WO2009/071657 da a conocer compuestos estructuralmente relacionados con los de la presente invención que muestran además actividad hacia receptores sigma. Sin embargo, los compuestos dados a conocer en este documento no muestran suficiente solubilidad en medios fisiológicos como para garantizar una biodisponibilidad apropiada del compuesto una vez administrado al paciente.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han observado que compuestos triazólicos tricíclicos con fórmula general (I) no sólo muestran una afinidad por el receptor sigma que oscila entre buena y excelente, lo que los hace particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con receptores sigma, sino que también tienen sorprendentemente la ventaja de su alta solubilidad en un medio fisiológico. La solubilidad en medios acuosos es de interés prioritario puesto que afecta potencialmente a la biodisponibilidad del fármaco. La solubilidad, en algunos casos, afecta directamente a la velocidad de disolución del fármaco, lo que puede acelerar la captación del fármaco y puede por tanto actuar más rápido.

Sumario de la invención

La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad por receptores sigma y que tienen alta solubilidad en un medio fisiológico que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

Específicamente, un objeto de la presente invención son compuestos triazólicos tricíclicos novedosos de fórmula general (I):



en la que

R₁ se selecciona de:

- un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno;

- un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -heteroarilo pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃ y pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente condensado con un sistema de anillos adicional;

- un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, pudiendo estar el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃ y conteniendo al menos un átomo de oxígeno;

R₂ se selecciona de:

5 - un grupo fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo;

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

10 - un grupo heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo;

R₃ es H o alquilo C₁₋₃;

m es de 1 a 3;

n es de 0 a 3;

con la condición de que cuando R₁ es un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo, R₂ no es un grupo fenilo;

15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo.

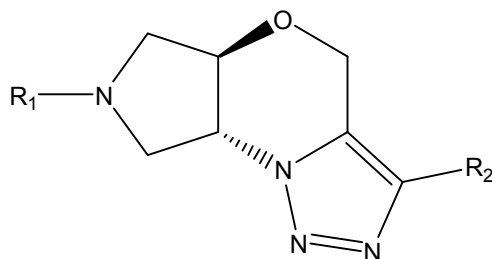
También son un objeto de la invención los diferentes procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general I para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados mediados por receptores sigma, especialmente enfermedades o estados mediados por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o estados mediados por el receptor sigma para los que los compuestos de la invención son eficaces, pueden citarse diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos 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; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia

También son 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 estar adaptadas con el fin de administrarse mediante 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 estar adaptada para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Descripción detallada de la invención

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



(I)

40 en la que

R₁ se selecciona de:

- un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de

halógeno;

- un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -heteroarilo pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} y pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente condensado con un sistema de anillos adicional;

5 - un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, pudiendo estar el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} y conteniendo al menos un átomo de oxígeno;

R_2 se selecciona de:

10 - un grupo fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o un grupo hidroxilo;

- un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o un grupo hidroxilo;

- un grupo heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o un grupo hidroxilo;

15 R_3 es H o alquilo C_{1-3} ;

m es de 1 a 3;

n es de 0 a 3;

con la condición de que cuando R_1 es un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo, R_2 no es un grupo fenilo;

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

20 "Halógeno" o "halo" tal como se hace referencia en la presente invención representa flúor, cloro, bromo o yodo.

Radicales alquilo C_{1-3} , tal como se hace referencia en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos. Alquilo C_{1-3} tal como se expresa en la presente invención significa un radical alquilo de 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Los radicales alquilo preferidos según la presente invención incluyen pero no se restringen a metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo.

25 "Cicloalquilo" tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que tienen desde 3 hasta 9 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos. Los ejemplos para radical cicloalquilo incluyen preferiblemente pero no se restringen a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, noradamantilo. Radicales cicloalquilo, tal como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o un grupo hidroxilo.

35 "Heterocicloalquilo" tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que tienen desde 3 hasta 9 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos y que pueden tener al menos un heteroátomo en su estructura seleccionado de N u O. Los ejemplos de radical heterocicloalquilo incluyen preferiblemente pero no se restringen a pirrolina, pirrolidina, pirazolina, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano o diazepano. Radicales heterocicloalquilo, tal como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o un grupo hidroxilo.

45 "Arilo" tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en uno sólo de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen pero no se restringen a radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo, indanilo o antraceno, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, si no se define lo contrario.

50 "Heteroarilo" tal como se hace referencia en la presente invención, 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 que consiste en nitrógeno u oxígeno y pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se restringen a furano,

benzofurano, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, triazol, pirazol, isoxazol, 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, mediante lo cual los términos “anillado” o “anelado” los usan también los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

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

El término “sal” debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que éste asume una forma iónica o está cargado y acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Por esto también debe entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados mediante interacciones iónicas.

15 El término “sal fisiológicamente aceptable” o “sal farmacéuticamente aceptable” se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como sal (tal como se definió anteriormente) formada o bien con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente, especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos, o bien con al menos un catión preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclorhidrato o clorhidrato, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con NH_4 .

20

25

El término “solvato” debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto tiene unida al mismo mediante un enlace no covalente otra molécula (lo más probablemente a un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

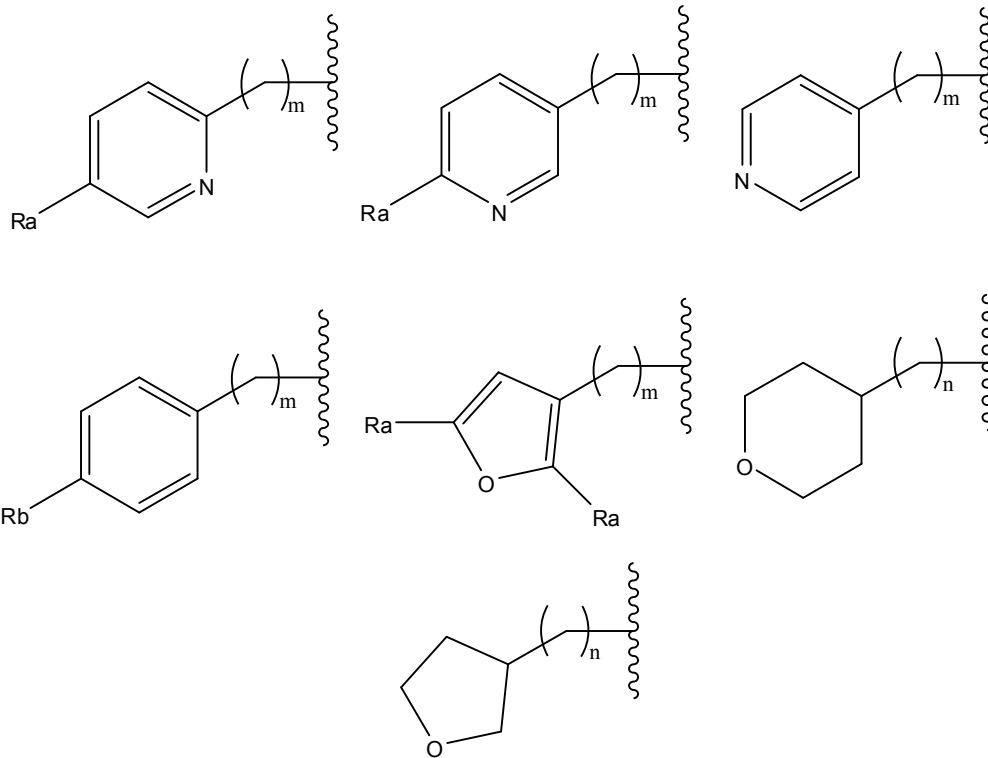
30 El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados los producirían fácilmente los expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales de metales, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto de acción dado y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery” Taylor & Francis (abril de 2002).

35

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

40 En una realización particular y preferida de la invención R_1 es un bencilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -heteroarilo siendo el heteroarilo un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N u O y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ; o un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un grupo tetrahidropirano o tetrahidrofuranilo.

45 En una realización todavía más particular y preferida R_1 se selecciona de:

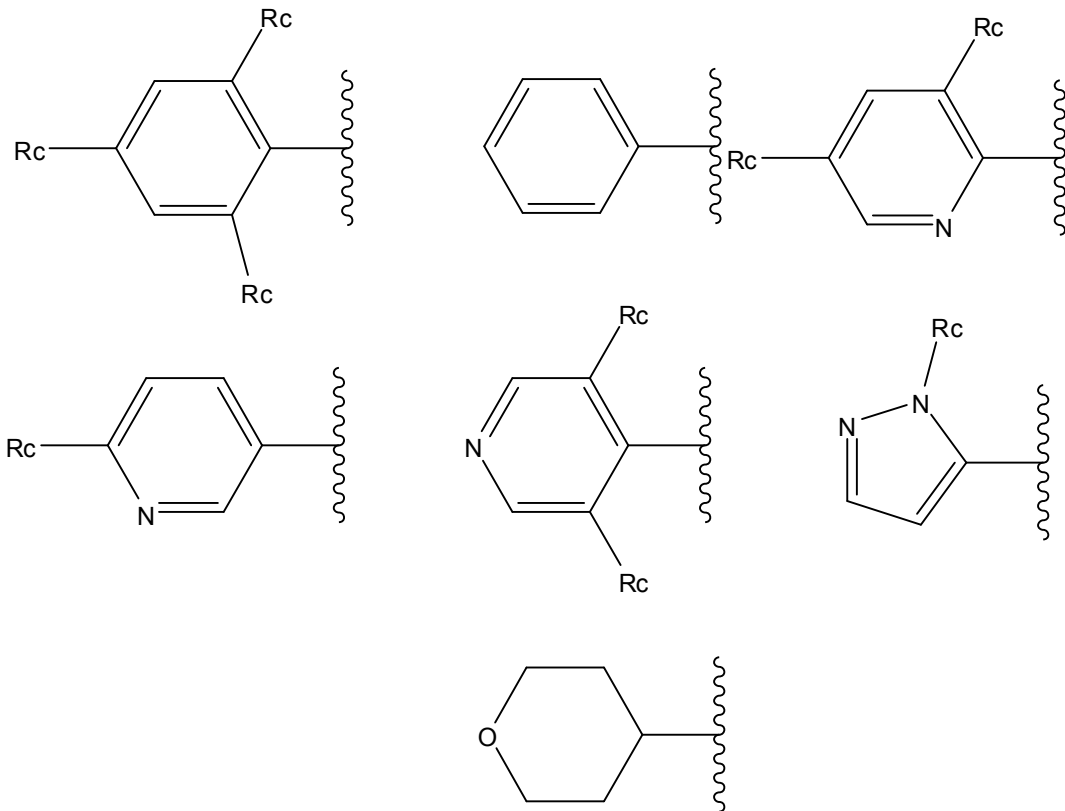


en las que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} , R_b representa un hidrógeno o un halógeno y m y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I).

5

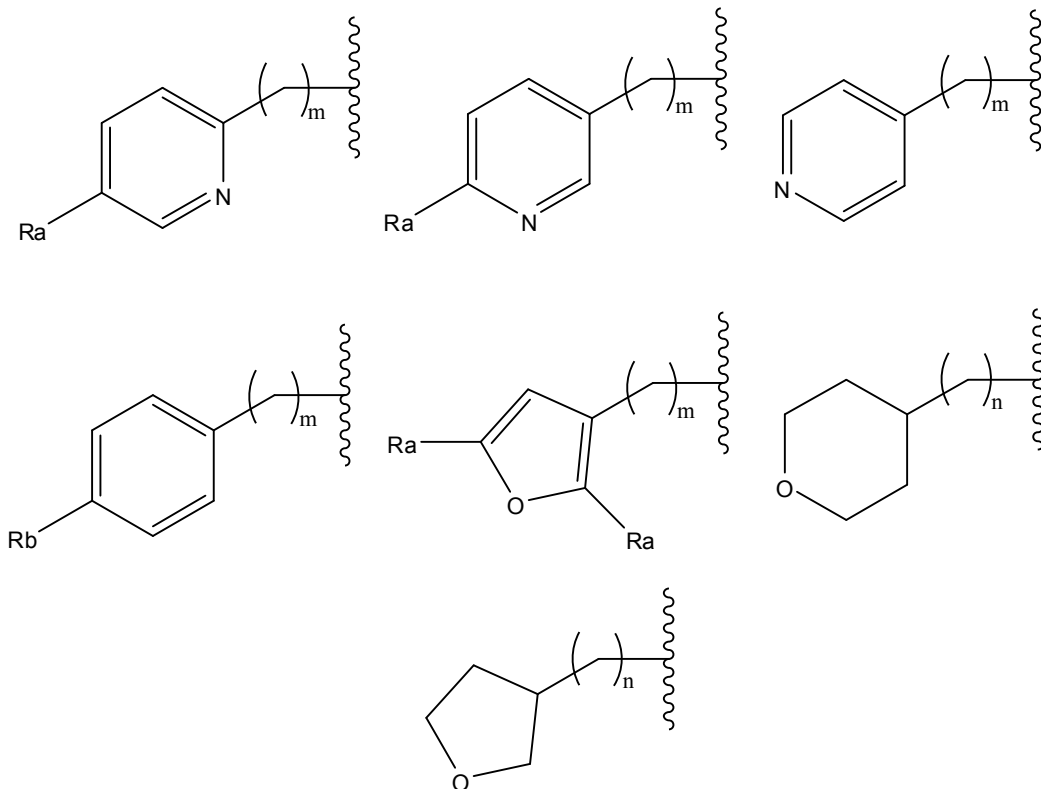
En otra realización particular de la invención R_2 es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno o haloalquilo C_{1-3} ; un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 3 átomos de N y opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; o un grupo tetrahidropiraniilo.

En una realización todavía más particular y preferida R_2 se selecciona de:

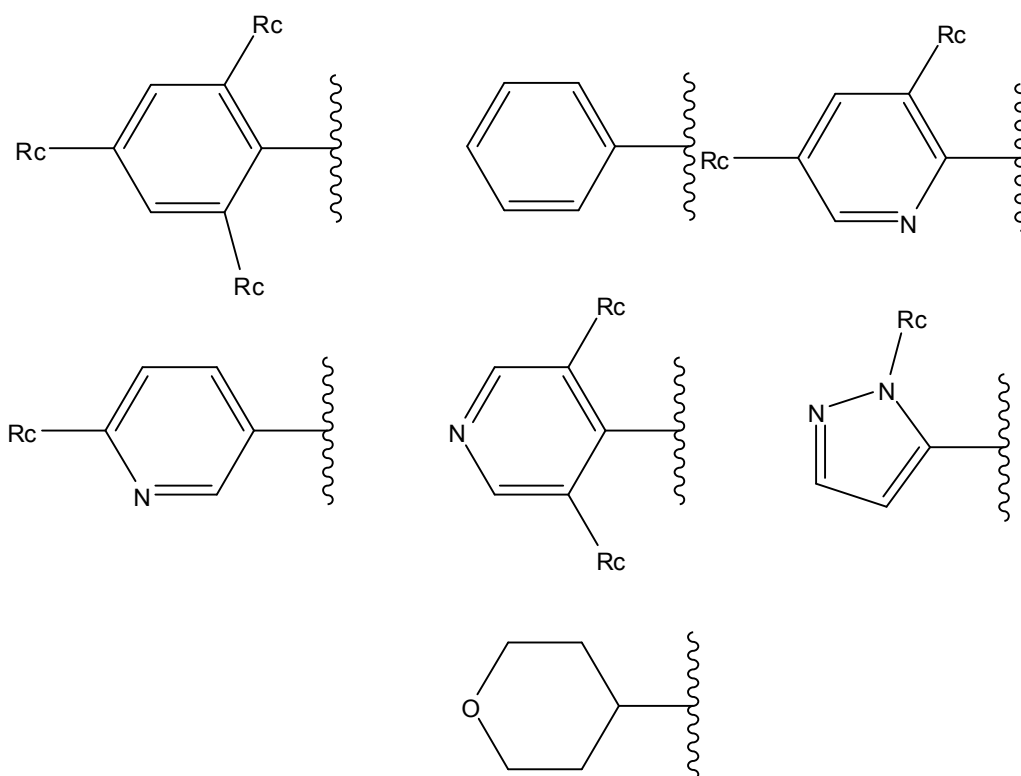


en las que R_c representa un hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} .

La realización más preferida de la invención es la de compuestos de fórmula general I en la que R_1 se selecciona de:



5 R_2 se selecciona de:



en la que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} , R_b representa un hidrógeno o un halógeno, R_c representa un hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y m y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I).

- 5 Entre todos los compuestos descritos en la fórmula general (I), se prefieren particularmente cualquiera de los compuestos seleccionados de:
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-4-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-2-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(4-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(4-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-

b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

5 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

10 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

15 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

20 • clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(4-fluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

25 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

30 • clorhidrato de (5aRS,8aRS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

35 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

40 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(piridin-2-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

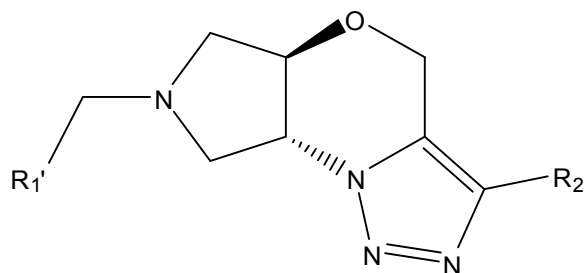
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

45 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- cloridrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-3-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-3-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 5 • cloridrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 10 • cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 15 • cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 20 • cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 25 • cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 30 • cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 35 • cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 40 • cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 45 • cloridrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 5 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2-metilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 10 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2-metilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 15 • clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 20 • clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

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



(Ia)

25 en la que R₁' se selecciona de:

- un grupo -(C(R₃)₂)_m-arilo pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno;
- un grupo -(C(R₃)₂)_m-heteroarilo pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃ y pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente condensado con un sistema de anillos adicional;
- un grupo -(C(R₃)₂)_n-heterocicloalquilo, pudiendo estar el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃ y conteniendo al menos un átomo de oxígeno;

R₂ se selecciona de:

- 35 - un grupo fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo;
- un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo;
- un grupo heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo;

R₃ es H o alquilo C₁₋₃;

m es de 1 a 2; y

n es 0 a 2;

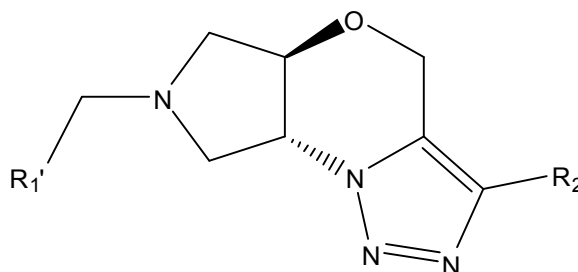
con la condición de que cuando R₁ es un grupo -(C(R₃)₂)_m-arilo, R₂ no es un grupo fenilo;

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

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

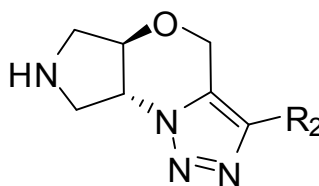
Procedimiento A

10 El procedimiento A representa el procedimiento para sintetizar compuestos según la fórmula general (Ia) que son compuestos de fórmula (I) en la que m y n representan al menos 1. En este sentido, se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):



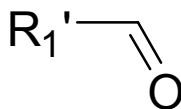
(Ia)

15 que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

con un aldehído de fórmula general (VII):



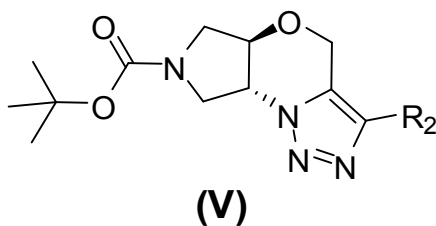
(VII)

20 en las que R₂ es tal como se define para la fórmula (I) o (Ia) y R₁' es tal como se define para la fórmula (Ia).

La reacción de aminación reductora de los compuestos de fórmula (VI) y (VII) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, dicloroetano y preferiblemente en presencia de una base orgánica tal como diisopropiletilamina y un reactivo reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El tipo de aldehído que va a usarse dependerá del significado del sustituyente final R₁'. Todos los aldehídos (VII) usados están disponibles comercialmente.

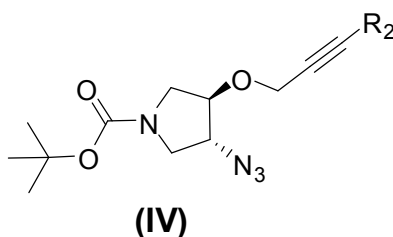
25

A su vez, el compuesto de fórmula general (VI) puede prepararse hidrolizando un compuesto de fórmula general (V):



La hidrolización del compuesto (V) o su enantiómero o mezcla racémica se lleva a cabo en un medio ácido, preferiblemente HCl y en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano.

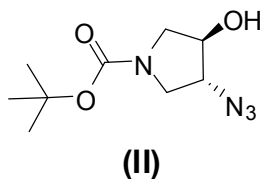
El compuesto (V) se produce calentando un compuesto de fórmula general (IV):



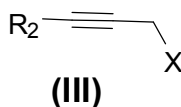
5

o su enantiómero o mezcla racémica en xileno o tolueno a un intervalo de temperatura de 90-130°C.

Finalmente, el compuesto (IV) puede sintetizarse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula general (III):



10

en la que X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno o un sulfonato y R₂ es siempre tal como se define para compuestos de fórmula (I) o (Ia).

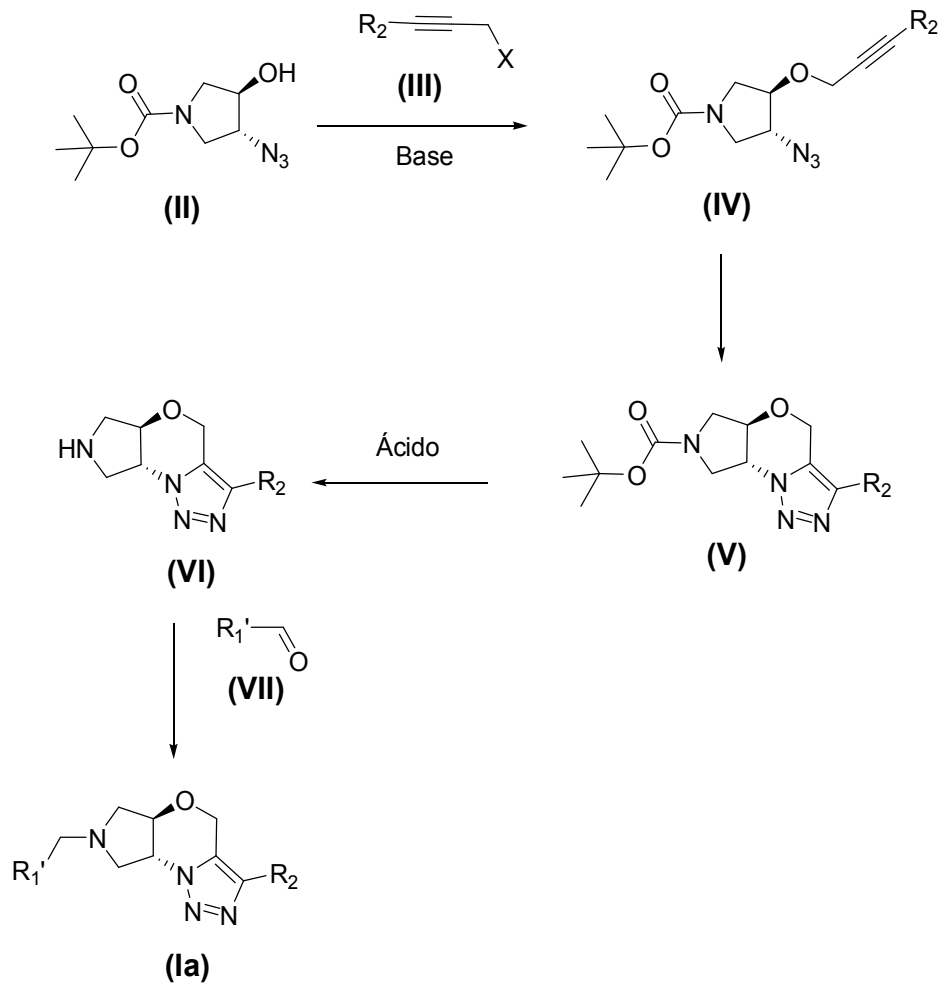
15

Esta última reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano (THF) preferiblemente en presencia de una base inorgánica tal como NaH y yoduro de tetrabutilamonio como catalizador a un intervalo de temperatura de 0°C a 30°C. El compuesto de fórmula (II) puede prepararse enantioméricamente puro o como mezcla racémica siguiendo los procedimientos notificados en la bibliografía (J. Org. Chem. 1997, 62, 4197-4199; Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2989-2997). Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante procedimientos convencionales (Org. Lett. 2008, 10(8), 1617-1619).

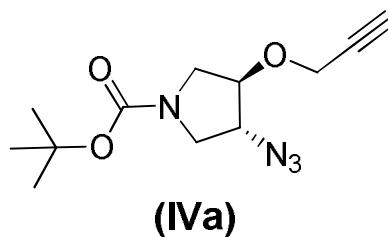
20

La ruta sintética general para preparar un compuesto según el procedimiento A se representa en el esquema 1:

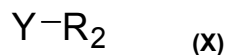
Esquema 1



Alternativamente, el compuesto de fórmula general (IV) puede prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (IVa) o su enantiómero o mezcla racémica:



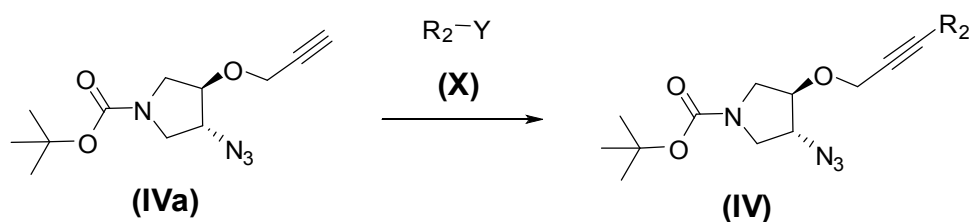
5 con un compuesto de fórmula general (X):



en la que Y es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Esta reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente en presencia de Pd(PPh₃)₄ y CuI como catalizadores y trietilamina o mezcla de trietilamina y DMF como disolvente a un intervalo de temperatura de 60-110°C. Esta reacción se representa en el esquema 2:

10

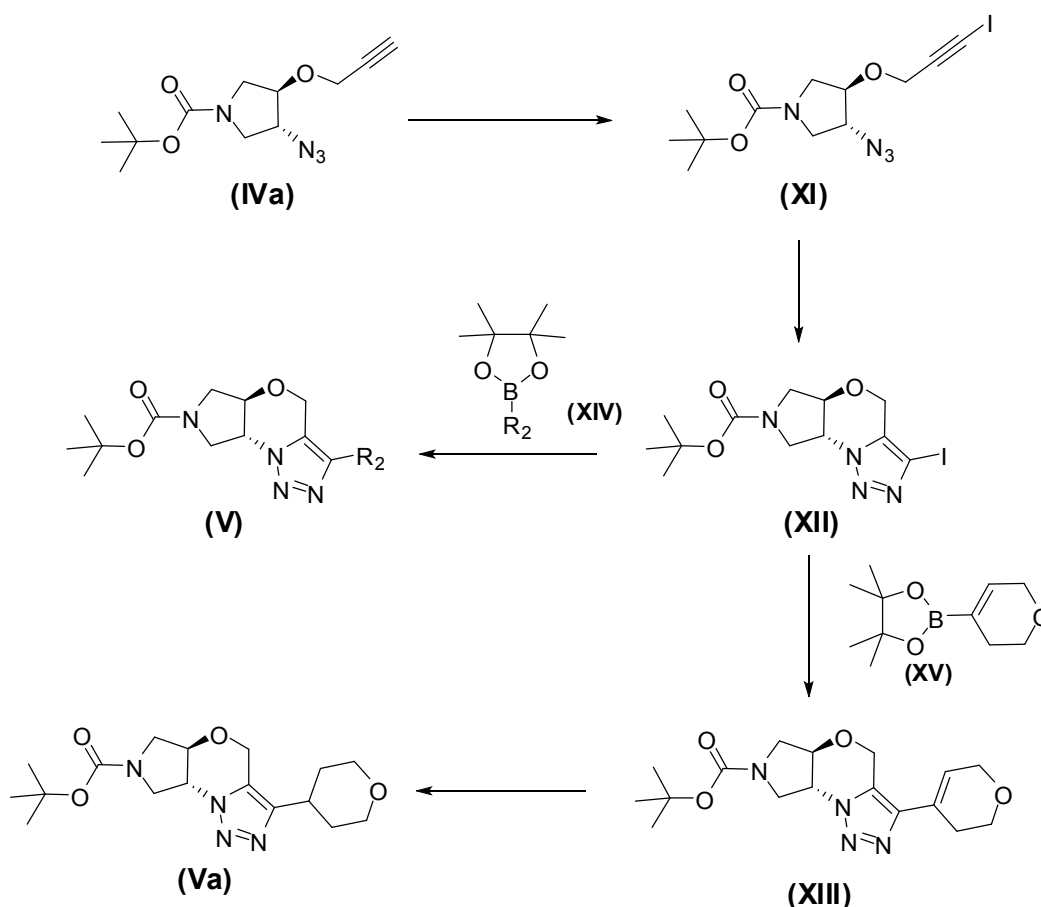
Esquema 2



Los productos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse también de un modo alternativo tal como se muestra a continuación en el esquema 3. Además, el esquema 3 también representa la posibilidad de preparar el compuesto de fórmula (V) en la que R_2 es un tetrahidropirano como una realización particular (compuesto Va).

5

Esquema 3



Tal como se mostró anteriormente, un compuesto de fórmula (IVa) o su enantiómero o mezcla racémica tal como se prepara en el modo mostrado en el esquema 2 se somete a yodación con un reactivo de yodación tal como yodhidrato de N-yodomorfolina preferiblemente en presencia de CuI como catalizador y en un disolvente tal como THF, para dar un compuesto de fórmula (XI). El compuesto (XI) se calienta entonces en xileno o tolueno a un intervalo de temperatura de 90-130°C para dar el compuesto (XII).

10

El compuesto de fórmula (XII) puede hacerse reaccionar o bien con un éster de pinacol bórico de fórmula (XIV) para obtener directamente un compuesto de fórmula general (V) o bien si se desea un compuesto de fórmula general (Va) se lleva a cabo una ruta diferente que comprende la reacción del compuesto (XII) con un éster de pinacol bórico de fórmula (XV) para obtener el compuesto (XIII). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ como catalizador y una base inorgánica preferiblemente K_2CO_3 o Na_2CO_3 en una mezcla de disolventes orgánicos y agua, preferiblemente una mezcla de dimetoxietano/etanol/agua o tolueno/etanol/agua a un intervalo de temperatura de 80-110°C. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas. Todos los ésteres bóricos usados están disponibles comercialmente. Como etapa final para preparar el compuesto de fórmula (Va), se reduce el producto intermedio de alqueno (XIII) o su enantiómero con formiato de amonio preferiblemente en presencia de Pd/C como catalizador en un disolvente orgánico, preferiblemente una mezcla de THF/metanol.

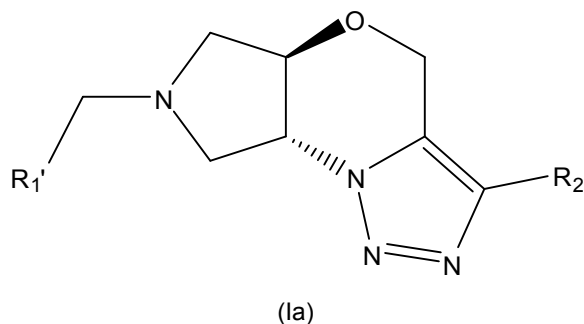
15

20

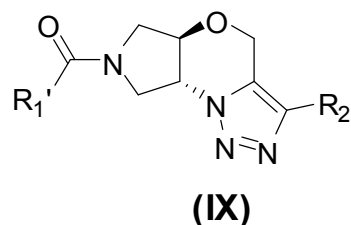
Procedimiento B

El procedimiento B representa un modo alternativo al procedimiento A para preparar compuestos de fórmula general (Ia).

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

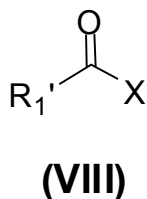


que comprende la reducción de un compuesto de fórmula general (IX):



10 La reducción del compuesto de fórmula general (IX) puede llevarse a cabo con un agente reductor tal como, por ejemplo, BH_3 en un disolvente aprótico, preferiblemente THF y preferiblemente a un intervalo de temperatura de $0^\circ C$ a $78^\circ C$.

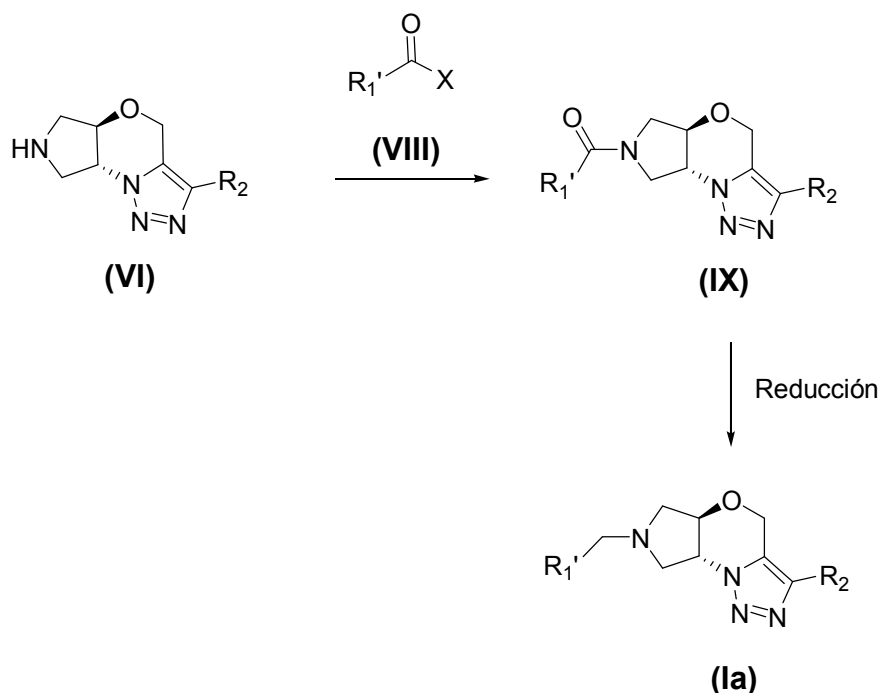
A su vez, los compuestos de fórmula general (IX) pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (VI) (tal como se describe en el procedimiento A) con un compuesto de fórmula general (VIII):



15 en la que X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Esta última reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base orgánica, preferiblemente diisopropiletilamina en un disolvente aprótico, preferiblemente diclorometano a un intervalo de temperatura de desde $0^\circ C$ hasta $30^\circ C$. Todos los compuestos (VIII) usados están disponibles comercialmente.

20 La ruta sintética del procedimiento B se representa en el esquema 4 a continuación:

Esquema 4



Procedimiento C

5 El procedimiento C representa el procedimiento para sintetizar compuestos según la fórmula general (I) en la que n representa 0.

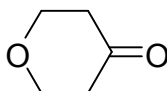
El procedimiento implica la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con una cetona de fórmula (VIIa):



(VIIa)

en la que R₁ representa un grupo -(C(R₃)₂)_n-heterocicloalquilo que es n=0

Por ejemplo, si se desea un tetrahidro-2H-piran-4-ilo en la posición R₁, debe usarse la siguiente cetona:



10

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por receptores sigma y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

15

Son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades y trastornos mediados por 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 lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos 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; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

20

25

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento de 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 ("*International Association for the Study of Pain*", IASP) como "una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aún cuando el dolor es siempre subjetivo, sus causas o síndromes pueden clasificarse.

5 En una realización preferida, se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de alodinia y más específicamente alodinia térmica o mecánica.

En otra realización preferida, se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de hiperalgesia.

10 Aún en otra realización preferida, se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de dolor neuropático y más específicamente para el tratamiento y la profilaxis de hiperpatía.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por receptores sigma, tal como se explicó anteriormente.

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

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

20 Las sustancias o aditivos auxiliares pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsivos y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estos materiales y/o aditivos auxiliares y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

25 La composición farmacéutica según la invención puede estar adaptada para 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.

30 Preferiblemente, la composición es adecuada para la administración oral o parenteral, más preferiblemente para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

La composición de la invención puede formularse para la administración oral en cualquier forma seleccionada preferiblemente del grupo que consiste en comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras, gomas de mascar, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, disoluciones y suspensiones.

35 La composición de la presente invención para la administración oral también puede estar en forma de materiales multiparticulados, preferiblemente micropartículas, microcomprimidos, grageas o gránulos, opcionalmente comprimidos para dar un comprimido, cargados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Los expertos en la técnica conocen líquidos adecuados.

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

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

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

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

45 El respectivo medicamento, dependiendo de su vía de administración, también puede contener una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. El medicamento según la presente invención puede producirse según procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

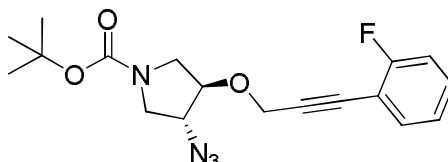
50 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las respectivas especies u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de desde 1 hasta 2000, preferiblemente de 1 a 1500, más preferiblemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa que va a administrarse durante una o varias tomas al día.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no puede considerarse que la restringen de ningún modo.

Ejemplos

5 Ejemplo de preparación de y producto intermedio de fórmula (IV)

Síntesis de (3R,4R)-terc-butil-3-azido-4-((3-(2-fluorofenil)prop-2-in-1-il)oxi)-pirrolidín-1-carboxilato



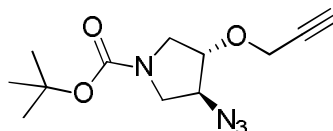
10 A una suspensión de NaH (0,80 g, dispersión al 60% en aceite, 20 mmol) en THF seco (25 ml) enfriado a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente una disolución de (3R,4R)-terc-butil-3-azido-4-hidroxipirrolidín-1-carboxilato (3,50 g, 15,3 mmol) en THF seco (25 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. Entonces, se añadieron lentamente a 0°C yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) (0,57 g, 1,53 mmol) y una disolución de 1-(3-bromoprop-1-ínil)-2-fluorobenceno (3,92 g, 18,4 mmol) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción desde 0°C hasta t.a. durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo dando el compuesto del título (4,68 g, rendimiento del 85%) como un aceite de color amarillo.

15 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

20 Se usó este procedimiento para la preparación de los productos intermedios de fórmula (IV) en la síntesis de los ejemplos de fórmula (I) 1-21.

Ejemplo de preparación de un producto intermedio de fórmula (IV)

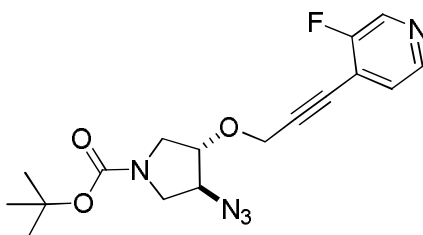
a) Síntesis de (3S,4S)-terc-butil-3-azido-4-(prop-2-íniloxi)pirrolidín-1-carboxilato (S,S-IVa)



25 Se añadió una disolución de azidoalcohol-(3S,4S)-terc-butil-3-azido-4-hidroxipirrolidín-1-carboxilato (3,5 g, 15,3 mmol) en THF seco (28 ml) a una suspensión de NaH (1,23 g, dispersión al 60% en aceite, 30,7 mmol) en THF (25 ml) bajo nitrógeno, enfriada a 0°C. Cuando finalizó el burbujeo, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. Entonces, se añadieron lentamente a 0°C bromuro de propargilo (3,42 ml, disolución al 80% en tolueno, 30,7 mmol) y una suspensión de TBAI (0,57 g, 1,5 mmol) en THF (5 ml) y se agitó la reacción durante la noche desde 0°C hasta t.a. Se añadió disolución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo (1:1) proporcionó el producto deseado (3,62 g, rendimiento del 89%) como un aceite de color amarillo.

30 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃), mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 4,20 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

b) Síntesis de (3S,4S)-terc-butil-3-azido-4-((3-(3-fluoropiridin-4-il)prop-2-in-1-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato



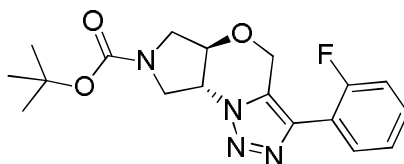
Se agitó a t.a. durante 60 min. una mezcla de CuI (20 mg, 0,10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0,021 mmol) y 3-fluoro-4-yodopiridina (469 mg, 2,10 mmol) en Et₃N (28 ml) bajo nitrógeno. Entonces, se añadió una disolución de (3S,4S)-terc-butil-3-azido-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato (560 mg, 2,10 mmol) en Et₃N (17 ml) y se calentó la mezcla a 60°C durante la noche. Tras enfriar hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo, proporcionó el producto deseado (398 mg, 52%) y el correspondiente producto intermedio cíclico de fórmula general (V) (118 mg, rendimiento del 15%).

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 5 Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Se usó este procedimiento para la preparación de los productos intermedios de fórmula (IV) en la síntesis de los ejemplos de fórmula (I) 24-63.

Ejemplos de preparación de un producto intermedio de fórmula (V)

Síntesis de (5aR,8aR)-terc-butil-3-(2-fluorofenil)-5a,6,8a-tetrahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato

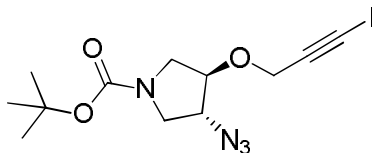


Se calentó una disolución de (3R,4R)-terc-butil-3-azido-4-((3-(2-fluorofenil)prop-2-in-1-il)oxi)-pirrolidin-1-carboxilato (4,68 g, 13,0 mmol) en xileno (560 ml) a 120°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo proporcionó el producto deseado (4,02 g, rendimiento del 86%) como un sólido amarillento.

RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 7,97 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 16, 2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,6-4,2 (m, 2H), 4,1-3,8 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplos de preparación de productos intermedios de fórmula (V)

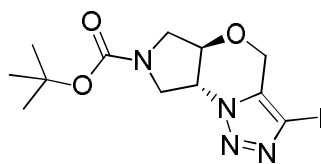
a) Síntesis de (3R,4R)-terc-butil-3-azido-4-((3-yodoprop-2-in-1-il)oxi)-pirrolidin-1-carboxilato



A una disolución de (3R,4R)-terc-butil-3-azido-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1-carboxilato (0,69 g, 2,6 mol) en THF (15 ml), se le añadieron CuI (25 mg, 0,13 mmol) y yodhidrato de N-yodomorfolina (1,0 g, 2,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h, tras lo cual se había formado un precipitado. Se vertió la suspensión sobre un lecho de alúmina neutra y se recogió el filtrado a vacío. Se lavó la fase sólida con DCM y se concentró el filtrado combinado mediante evaporación. Se obtuvo el producto como un aceite de color amarillo (0,99 g, rendimiento del 97%).

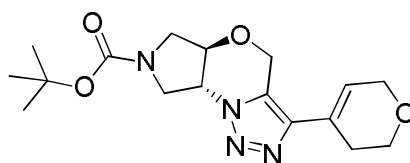
RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 4,38 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

b) Síntesis de (5aR,8aR)-terc-butil-3-yodo-5a,6,8a-tetrahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato



5 Se calentó una disolución de (3R,4R)-terc-butil-3-azido-4-((3-yodoprop-2-in-1-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (0,99 g, 2,5 mmol) en tolueno (65 ml) a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo (8:2) proporcionó el producto deseado (0,76 g, rendimiento del 77%). RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃), mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 5,11 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,5-4,2 (m, 2H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

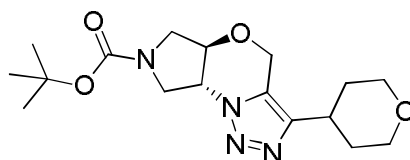
c) Síntesis de (5aR,8aR)-terc-butil-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato (XIII)



10 A una mezcla de (5aR,8aR)-terc-butil-3-yodo-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato (250 mg, 0,64 mmol), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-bórico (161 mg, 0,76 mol), K₂CO₃ (352 mg, 2,55 mmol) y Pd(Ph₃)₄ (37 mg, 0,032 mmol) bajo nitrógeno, se le añadió una mezcla de dimetoxietano/EtOH/agua 4/1/0,2 (21 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con DCM, se lavó con disolución de NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetato de etilo (1:1) proporcionó el producto deseado (160 mg, rendimiento del 72%).

15 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃), mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 5,85 (s, 1H), 5,28 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,5-4,2 (m, 4H), 4,0-3,8 (m, 4H), 3,53 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

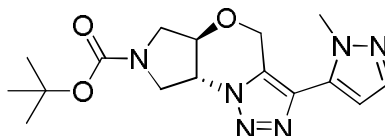
20 d) Síntesis de (5aR,8aR)-terc-butil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato (Va)



25 Se calentó a 75°C durante la noche una suspensión de (5aR,8aR)-terc-butil-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato (325 mg, 0,93 mmol), formiato de amonio (882 mg, 14,0 mmol) y Pd/C (al 20% p/p, 65 mg) en MeOH/THF (1:1) (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la suspensión a través de Celite y se lavó con MeOH. Se evaporó el filtrado a vacío y se repartió el residuo obtenido entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo el producto deseado como un sólido de color blanco (319 mg, rendimiento del 98%).

30 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃), mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 5,24 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,5-4,2 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

e) Síntesis de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina



35 Se cargó un vial de microondas de 25 ml con (5aR,8aR)-terc-butil-3-yodo-5a,6,8,8a-tetrahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato (60 mg, 0,15 mmol), éster de pinacol del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-bórico (48 mg, 0,23 mmol), Na₂CO₃ (49 mg, 0,46 mmol) y Pd(Ph₃)₄ (16 mg, 0,015 mmol) y se purgó con argón antes de que se añadiera una mezcla de tolueno:etanol:agua (3:3:1) (4,2 ml). Se irradió la suspensión resultante con

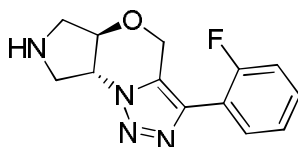
microondas a 100°C durante 18 min.

Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con DCM y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a hexano:acetona (6:4) proporcionando el producto deseado (19 mg, rendimiento del 36%). RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃), mezcla de dos rotámeros, 5 ppm: 7,52 (d, J = 2 Hz, 1H) 6,15 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,5-4,2 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,0-3,9 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Se usó este procedimiento para la preparación de los productos intermedios de fórmula (V) en la síntesis de los ejemplos de fórmula (I) 64-66.

Ejemplo de preparación de un producto intermedio de fórmula (VI)

10 **Síntesis de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina**

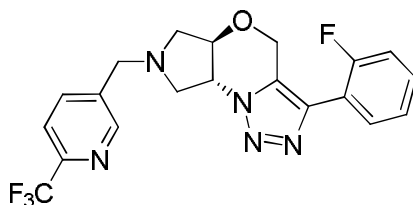


15 A una disolución de (5aR,8aR)-terc-butil-3-(2-fluorofenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-carboxilato (4,01 g, 11,1 mmol) en dioxano (28 ml), se le añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (36,2 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 3 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (3,52 g, rendimiento del 95%) como el diclorhidrato.

RMN de ¹H (400MHz, MeOD) 5 ppm: 7,85 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (td, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 12, 8, 1 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 16, 1 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,5-4,3 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 11, 6 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 11 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 11 Hz, 1H).

Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula general (I), procedimiento A

20 **Ejemplo 14: clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina**



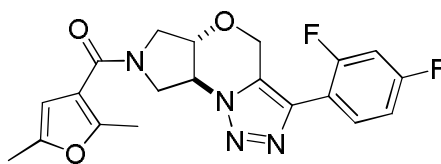
25 A una suspensión de diclorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (45 mg, 0,135 mmol) en DCE (2,2 ml), se le añadió DIPEA (71 µl, 0,40 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 5 min. Se añadieron una disolución de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (35 mg, 0,2 mmol) en DCE (0,5 ml) y NaBH(OAc)₃ (57 mg, 0,27 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 16 h. Se añadió DCM y se lavó con disolución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo proporcionó el producto deseado (53 mg, rendimiento del 94%).

30 Se disolvió el producto anterior (46 mg, 0,11 mmol) en AcOEt (1 ml) y se añadió una disolución 1,25 M de HCl en EtOH (88 µl, 0,11 mmol). Tras 30 min. de agitación, se concentró la mezcla proporcionando el clorhidrato como un sólido de color blanco (49 mg). Tiempo de retención de HPLC: 6,15 min.; EMAR: 420,1435 (M+H).

35 Se obtuvieron los ejemplos 15, 16, 17, 18, 56, 57, 58, 59 diastereomérica y enantioméricamente puros mediante HPLC semipreparativa (Chiralpak IA 250x10 mm, 5 µM, eluyente: heptano/DCM/EtOH, 5 ml/min.) de las correspondientes mezclas de los diastereómeros obtenidos mediante reacción del producto intermedio (VI) enantioméricamente puro un aldehído racémico (VII).

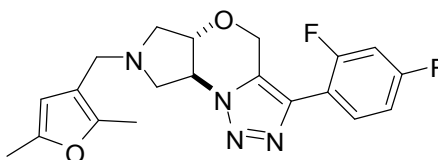
Ejemplo de preparación de compuestos de fórmula general (I), procedimiento B

a) ((5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(2,5-dimetilfuran-3-il)metanona



A una disolución de diclorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina (80 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (115 μ l 0,66 mmol) en DCM (12 ml), se le añadió lentamente a 0°C cloruro de 2,5-dimetilfuran-3-carbonilo (43 μ l, 0,33 mmol), y se agitó la mezcla a ta bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió DCM y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo proporcionó el producto deseado (100 mg, rendimiento del 99%). RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) \square ppm: 7,97 (m, 1H) 7,03 (td, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,32 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,47(s, 3H), 2,28 (s, 3H).

b) Ejemplo 22: clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina



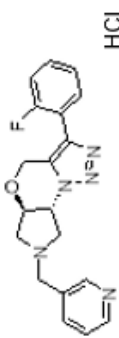
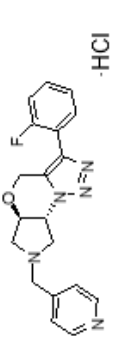
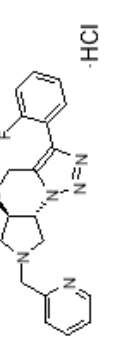
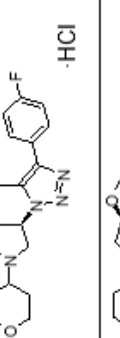
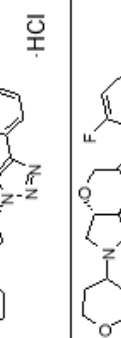
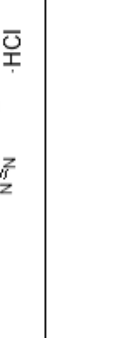
A una disolución 1 M de borano en THF (1,1 ml; 1,09 mmol) enfriada a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió una disolución de ((5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-5a,6,8,8a-tetrahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazin-7(4H)-il)(2,5-dimetilfuran-3-il)metanona (87 mg, 0,22 mmol) en THF seco (2,6 ml). Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante la noche. Se añadieron a 0°C metanol (2 ml) y disolución de KOH al 10% (1 ml) y se sometió a reflujo durante una hora. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se diluyó el residuo con DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo proporcionó el producto deseado (27 mg, rendimiento del 32%).

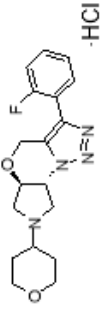
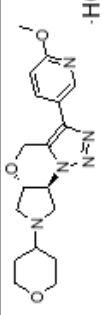
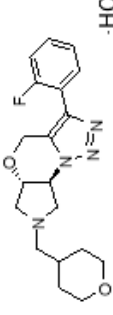
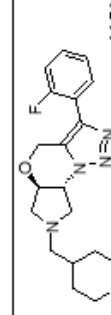
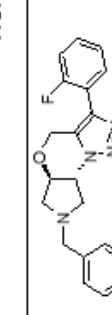
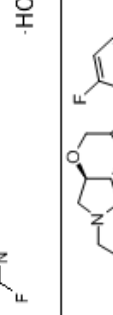
Se disolvió el producto anterior (27 mg, 0,07 mmol) en AcOEt (1 ml) y se añadió una disolución 1,25 M de HCl en EtOH (56 μ l, 0,07 mmol). Tras 30 min. de agitación, se concentró la mezcla proporcionando el clorhidrato como un sólido de color blanco (28 mg). Tiempo de retención de HPLC: 5,85 min.; EMAR: 387,1647 (M+H)

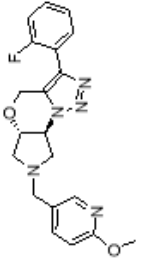
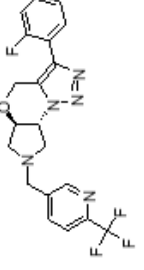
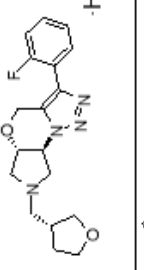
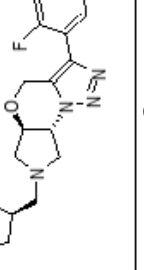
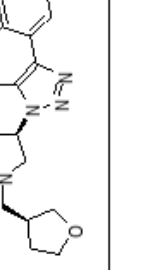
Se usó este procedimiento para la preparación de los ejemplos de fórmula (I) 22-23.

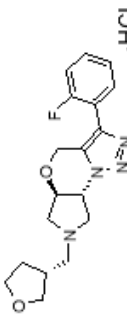
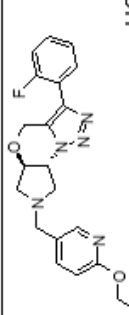
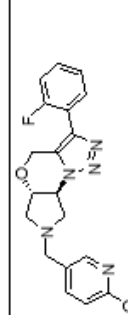
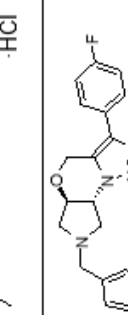
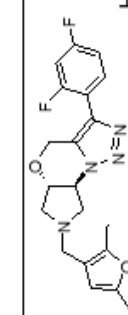
La tabla I a continuación da a conocer compuestos preparados según los procedimientos mencionados anteriormente:

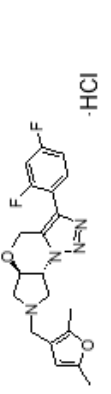
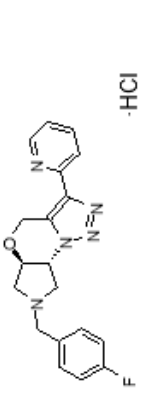
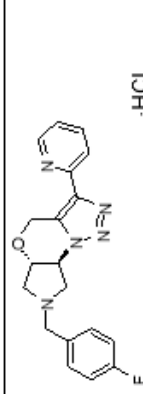
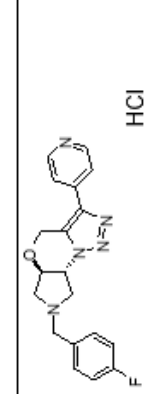
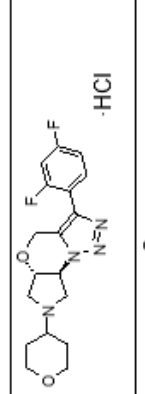
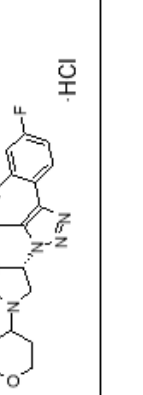
Tabla I

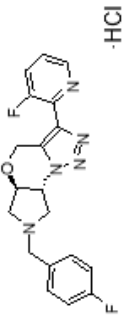
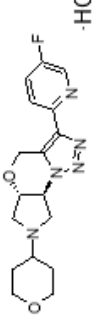
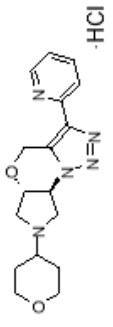
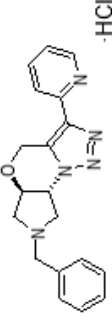
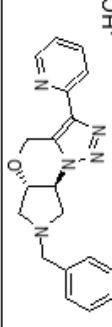
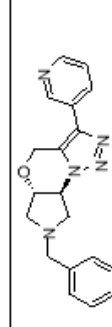
Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (μM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
1	 HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>20,00	4,81	352, 1577 (M+H)
2	 -HCl	clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-4-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,82	352, 1584 (M+H)
3	 -HCl	clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-2-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,09	352, 1583 (M+H)
4	 -HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(4-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,93	345, 1733 (M+H)
5	 -HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(4-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,92	345, 1733 (M+H)
6	 -HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,80	367, 1558 (M+Na)

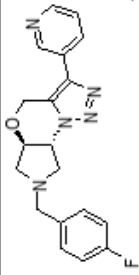
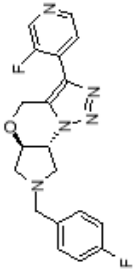
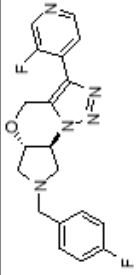
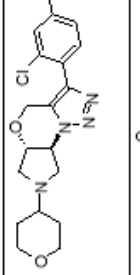
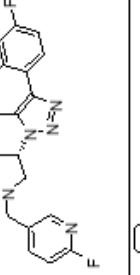
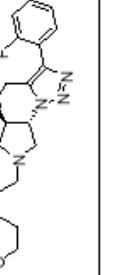
Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (μM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
7		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,79	367, 1558 (M+Na)
8		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,41	380, 1680 (M+Na)
9		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,80	359, 1865 (M+H)
10		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,86	359, 1886 (M+H)
11		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,23	370, 1490 (M+H)
12		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrolol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,26	382, 1962 (M+H)

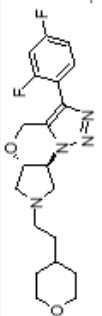
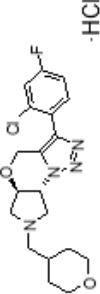
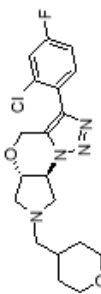
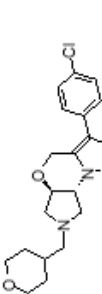
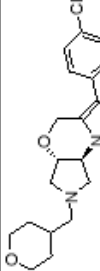
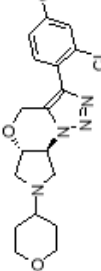
Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (μM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
13	 ·HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,29	382, 1693 (M+H)
14	 ·HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	6,15	420, 1435 (M+H)
15	 ·HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,83	345, 1733 (M+H)
16	 ·HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,83	345, 1737 (M+H)
17	 ·HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,81	345, 1734 (M+H)

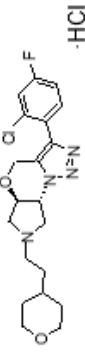
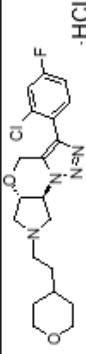
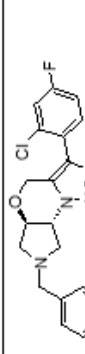
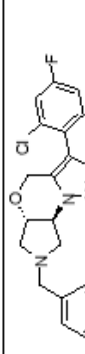
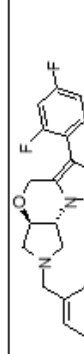
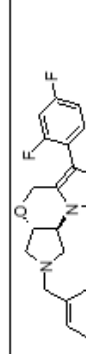
Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (µM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
18	 -HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,83	345,1744 (M+H)
19	 -HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-7-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,56	396,1852 (M+H)
20	 -HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-7-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,55	396,1840 (M+H)
21	 -HCl	clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(4-fluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,29	341,1426 (M+H)
22	 HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,85	387,1647 (M+H)

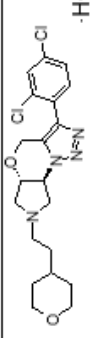
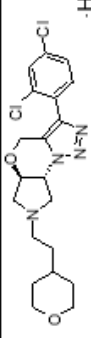
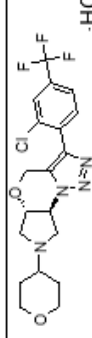
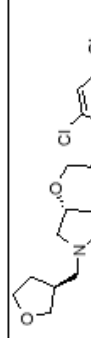
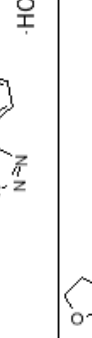
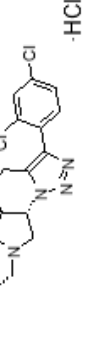
Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (µM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
23		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,85	387,1648 (M+H)
24		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,16	352,1570 (M+H)
25		clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,13	374,1396 (M+Na)
26		clorhidrato de (5aRS,8aRS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,11	352,1574 (M+H)
27		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,96	363,1639 (M+H)
28		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,93	363,1639 (M+H)

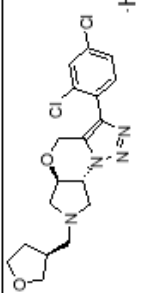
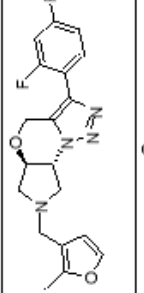
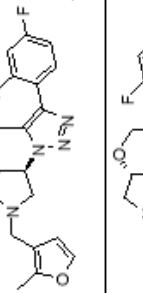
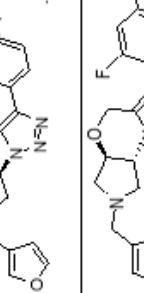
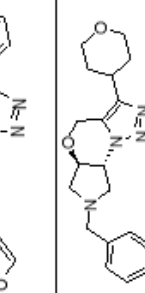

Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (μM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
29		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,17	370,1466 (M+H)
30		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,73	346,1663 (M+H)
31		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(piridin-2-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,22	328,1763 (M+H)
32		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,99	334,1663 (M+H)
33		clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,04	334,1654 (M+H)
34		clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-3-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,16	352,1586 (M+H)

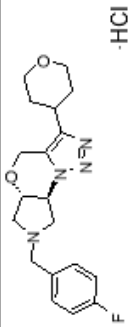
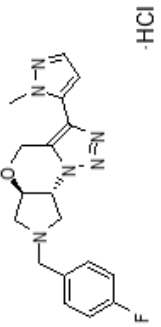
Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (µM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
35	 ·HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-3-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,16	352,1575 (M+H)
36	 ·HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,80	370,1491 (M+H)
37	 ·HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,80	370,1474 (M+H)
38	 ·HCl	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,02	379,1320 (M+H)
39	 ·HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,49	404,1096 (M+H)
40	 ·HCl	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,20	391,1942 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (µM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
41		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,20	391, 1953 (M+H)
42		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,15	393, 1502 (M+H)
43		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,19	393, 1502 (M+H)
44		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,52	409, 1196 (M+H)
45		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,52	409, 1181 (M+H)
46		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,42	395, 1043 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (µM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
47	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,32	407,1669 (M+H)
48	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,33	407,1647 (M+H)
49	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,51	416,1284 (M+H)
50	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,50	416,1285 (M+H)
51	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,41	400,1596 (M+H)
52	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,42	400,1585 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (µM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
53		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,65	423, 1351 (M+H)
54		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,65	423, 1341 (M+H)
55		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,68	429, 1316 (M+H)
56		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,46	395, 1038 (M+H)
57		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,46	395, 1030 (M+H)
58		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,44	395, 1027 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (µM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
59		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,46	395, 1027 (M+H)
60		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2-metilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,63	373, 1481 (M+H)
61		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2-metilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,67	373, 1473 (M+H)
62		clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,39	359, 1302 (M+H)
63		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	5,34	359, 1330 (M+H)
64		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,65	359, 1888 (M+H)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Solub. cin. (μM)	HPLC (tiempo de retención, min.)	EMAR
65	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,67	359,1894 (M+H)
66	 <p style="text-align: center;">-HCl</p>	clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirroló[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina	>10,00	4,85	355,1686 (M+H)

Se realizaron HPLC analíticas usando ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 150 mm, 5 µm); flujo: 1 ml/ min.; A: H₂O (TFA al 0,05%). B: ACN; condiciones: 1º gradiente del 5% al 95% de B en 7 min., 2º isocrático el 95% de B 5 min.

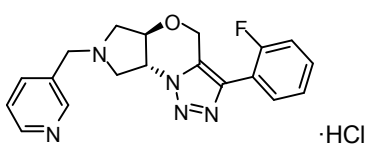
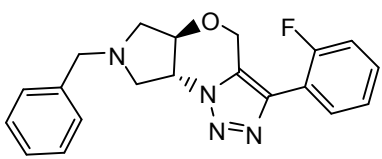
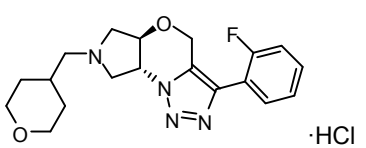
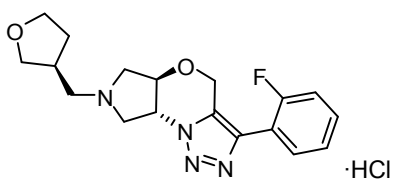
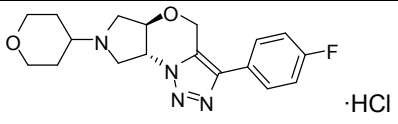
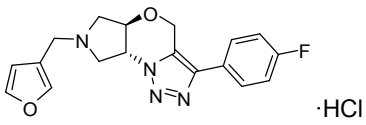
Estudio de solubilidad

Solubilidad cinética

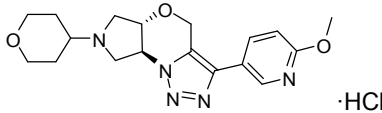
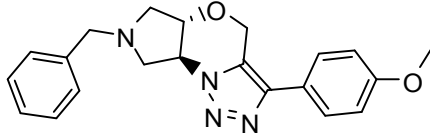
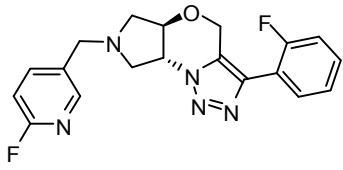
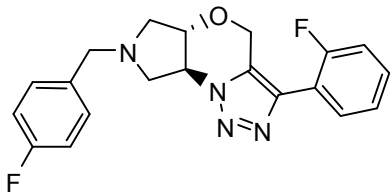
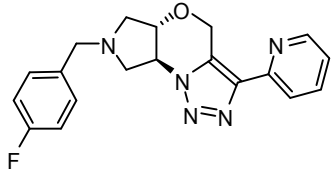
5 A una disolución acuosa tamponada a pH=7,4 (1 ml), se le añadió una disolución en DMSO 10 mM del compuesto de prueba (10 µl) y se agitó la mezcla durante 4 horas. Tras la centrifugación, se determinó la concentración de compuesto en el sobrenadante mediante cromatografía líquida mediante ajuste en una curva de calibración del compuesto.

Los resultados referentes a la solubilidad de los diferentes compuestos se muestran en la tabla I anterior.

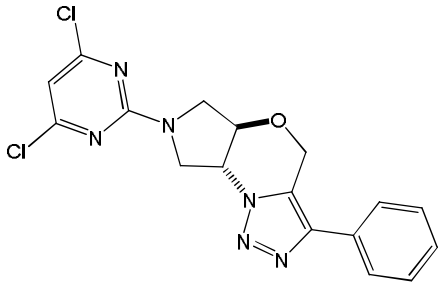
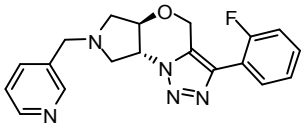
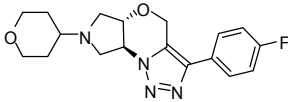
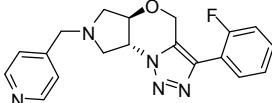
10 Además, la siguiente tabla II proporciona algunos ejemplos comparativos en los que se compara la solubilidad cinética de compuestos de la presente invención con compuestos de fórmula general (I) del documento WO2009/071657 de la técnica anterior.

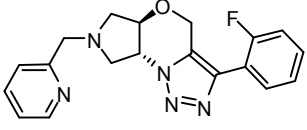
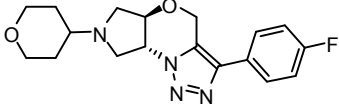
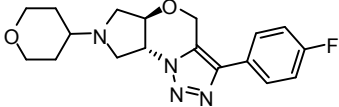
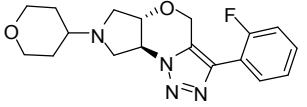
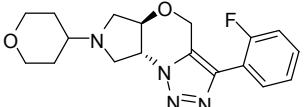
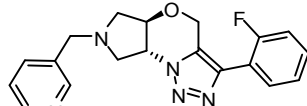
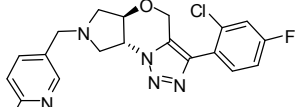
Compuesto de la presente invención	Solub. cin. (µM)	Compuesto del documento WO2009071657	Solub. cin. (µM)
<p>Ejemplo 1</p> 	>20,00		4,18
<p>Ejemplo 10</p> 	>10,00		
<p>Ejemplo 16</p> 	>10,00		
<p>Ejemplo 5</p> 	>10,00		
<p>Ejemplo 21</p> 	>10,00		

Compuesto de la presente invención	Solub. cin. (μM)	Compuesto del documento WO2009071657	Solub. cin. (μM)
<p>Ejemplo 23</p> <p>·HCl</p>	>10,00		2,13
<p>Ejemplo 26</p> <p>·HCl</p>	>10,00		3,4
<p>Ejemplo 44</p> <p>·HCl</p>	>10,00		0,93
<p>Ejemplo 54</p> <p>·HCl</p>	>10,00		7,8
<p>·HCl</p>			
<p>Ejemplo 55</p> <p>·HCl</p>	>10,00		<0,40
<p>Ejemplo 64</p> <p>·HCl</p>	>10,00		3,9
<p>Ejemplo 66</p> <p>·HCl</p>	>10,00		

Compuesto de la presente invención	Solub. cin. (μM)	Compuesto del documento WO2009071657	Solub. cin. (μM)
<p>Ejemplo 8</p>  <p>$\cdot\text{HCl}$</p>	>10,00		2,1
<p>Ejemplo 11</p> 	>10,00		3,08
HCl			
<p>Ejemplo 25</p>  <p>$\cdot\text{HCl}$</p>	>10,00		

La tabla III representa un ejemplo comparativo entre el compuesto 47 de WO2009/071657 con algunos de los compuestos de la presente invención estructuralmente más relacionados:

Compuesto del documento WO2009071657	Solub. cin. (μM)	Compuesto de la presente invención	Solub. cin. (μM)
	<1.00	<p>Ejemplo 1</p>  <p>$\cdot\text{HCl}$</p>	>20.00
		<p>Ejemplo 2</p>  <p>$\cdot\text{HCl}$</p>	>10.00
		<p>Ejemplo 3</p>  <p>$\cdot\text{HCl}$</p>	>10.00
			>10.00

Compuesto del documento WO2009071657	Solub. cin. (μM)	Compuesto de la presente invención	Solub. cin. (μM)
		 <p>·HCl</p>	
		Ejemplo 4	>10.00
		 <p>·HCl</p>	
		Ejemplo 5	>10.00
		 <p>·HCl</p>	>10.00
		Ejemplo 6	>10.00
		 <p>·HCl</p>	>10.00
		Ejemplo 7	>10.00
		 <p>·HCl</p>	>10.00
		Ejemplo 11	>10.00
		 <p>·HCl</p>	>10.00
		Ejemplo 39	>10.00
			>10.00

Compuesto del documento WO2009071657	Solub. cin. (μM)	Compuesto de la presente invención	Solub. cin. (μM)
		·HCl	

Tal como se observa en la tabla comparativa II y III, aunque los compuestos del documento WO2009/071657 están estructuralmente relacionados con los compuestos de la presente invención, estos últimos tienen una solubilidad claramente mejorada en comparación con los de la técnica anterior.

- 5 Además, hay que subrayar que alguno de los compuestos de WO2009/071657 con grupos heteroarilos unidos al nitrógeno de la pirrolidina de la estructura tricíclica como los compuestos 48, 51 y 52 de WO2009/071657 no eran solubles en DMSO lo cual en la práctica les hace prácticamente inútiles desde el punto de vista farmacológico. Por el contrario, todos los compuestos de la presente invención tienen buena solubilidad en DMSO.

Actividad biológica

10 Estudio farmacológico

Ensayo de radioligando del receptor sigma 1 humano

- 15 Para investigar las propiedades de unión de ligandos del receptor sigma 1 a receptor sigma 1 humano, se usaron membranas de HEK-293 transfectadas y [^3H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. Se llevó a cabo el ensayo con 7 μg de suspensión de membranas, 5 nM de [^3H](+)-pentazocina o bien en ausencia o bien en presencia de cualquier tampón o haloperidol 10 μM para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8. Se incubaron las placas a 37°C durante 120 minutos. Tras el periodo de incubación, se transfirió entonces la mezcla de reacción a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y se lavaron las placas 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH 7,4). Se secaron los filtros y se contaron a aproximadamente el 40% de eficacia en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando cóctel de centelleo líquido EcoScint.
- 20

Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla IV.

Tabla IV

EJ.	K_i (nM)
1	122
2	315,5
4	23
6	21,6
7	209,1
8	227,2
9	16,1
10	13,9
11	240,7
12	51,5
13	391,8
14	86,9
15	29,7
16	97,6
17	49,2

ES 2 628 818 T3

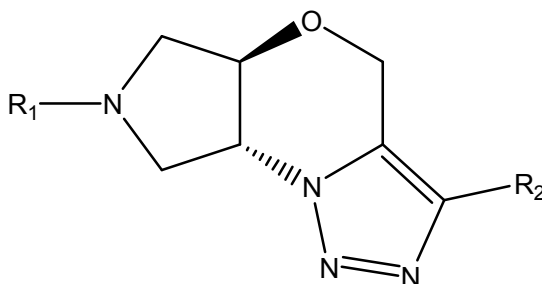
18	171,2
19	83,3
21	16,6
22	118,6
23	41,9
24	21
26	133,2
27	20,4
29	119
30	63,4
31	241,5
32	37
33	224,6
35	85,7
36	74,2
38	21,8
39	165,5
40	25,9
41	19,9
42	33,3
43	20,5
44	30,8
45	13,7
46	15,1
47	26,8
48	11,7
49	111,6
50	99,9
51	233,8
52	271,9
53	16,8
54	71,4
55	23,3
56	22,7
57	195,4

ES 2 628 818 T3

58	25,4
59	180,5
60	101,9
61	73,7
62	39,2
63	37,7
64	71,8
66	138,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

5 en la que

R₁ se selecciona de:

- un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno;

10 - un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -heteroarilo pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃ y pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente condensado con un sistema de anillos adicional;

- un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, pudiendo estar el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃ y conteniendo al menos un átomo de oxígeno;

15 R₂ se selecciona de:

- un grupo fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo;

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

20 - un grupo heterocicloalquilo y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o un grupo hidroxilo;

R₃ es H o alquilo C₁₋₃;

m es de 1 a 3; y

n es de 0 a 3;

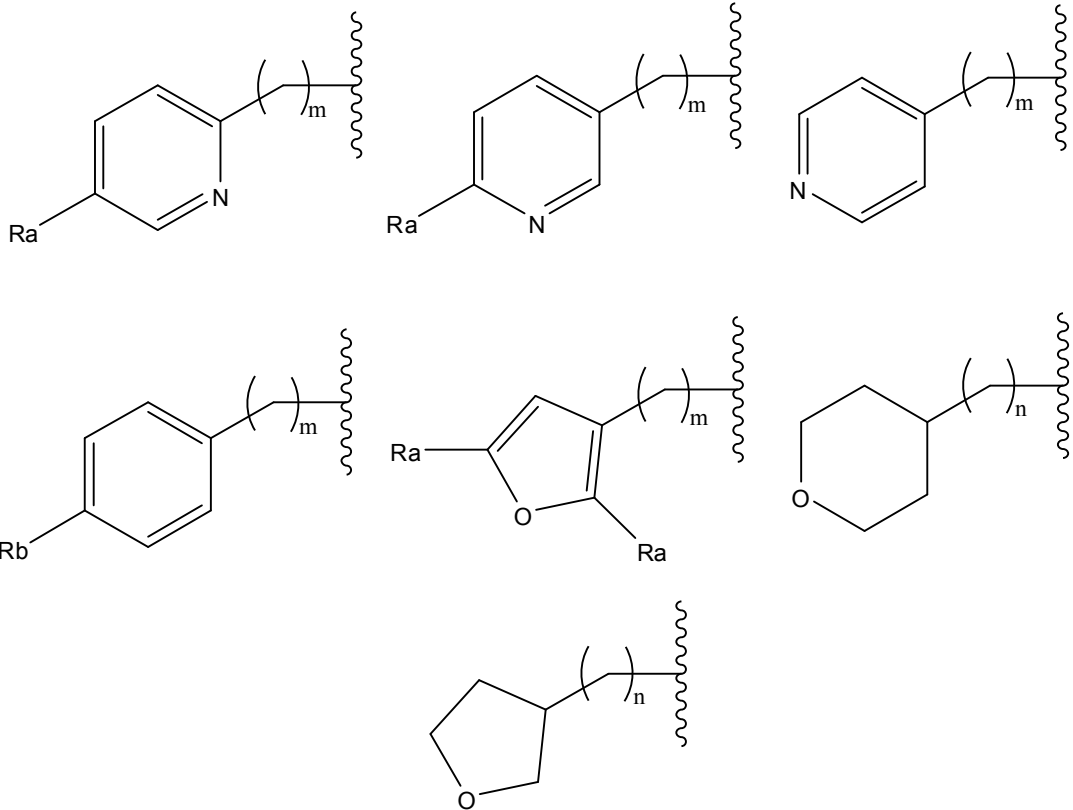
25 con la condición de que cuando R₁ es un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo, R₂ no es un grupo fenilo;

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

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es un bencilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -heteroarilo siendo el heteroarilo un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N u O y está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃; o un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un grupo tetrahidropirranilo o tetrahidrofuranilo.

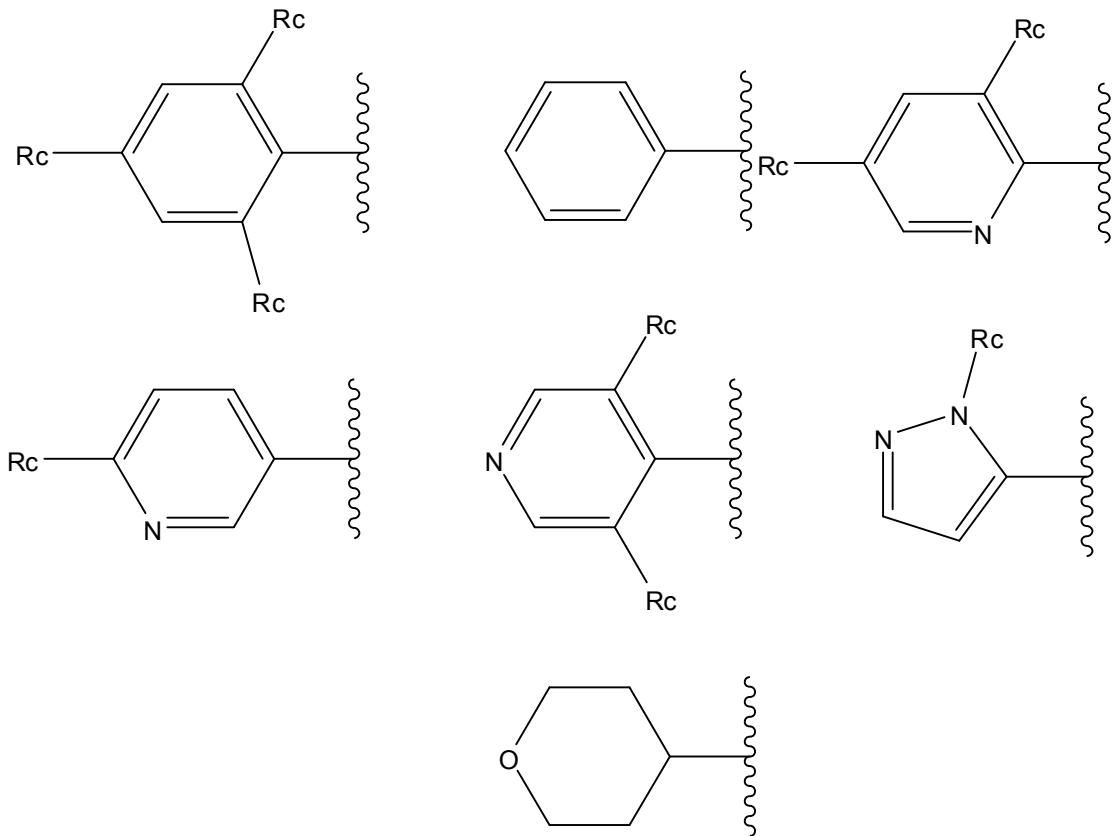
30

3. Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 1 ó 2, en el que R₁ se selecciona de:



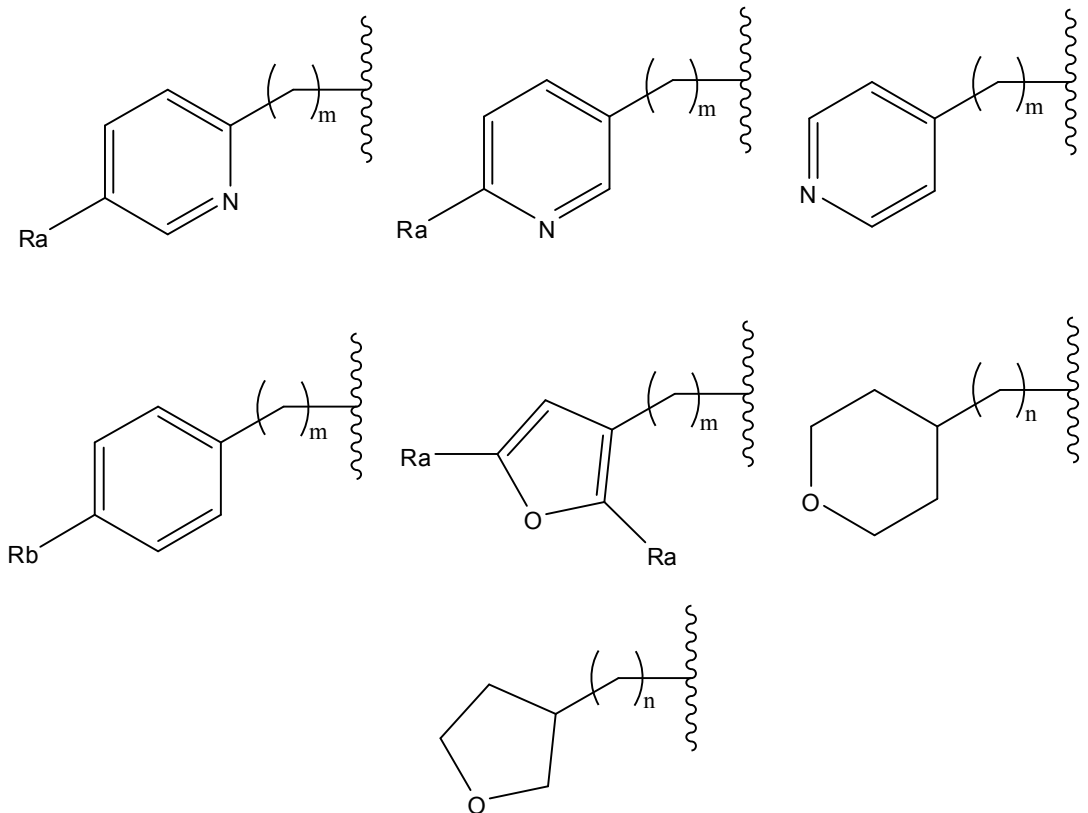
en las que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} , R_b representa un hidrógeno o un halógeno y m y n son tal como se definen en la reivindicación 1.

5. 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno o haloalquilo C_{1-3} ; un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 3 átomos de N y opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; o un grupo tetrahidropirano.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en el que R_2 se selecciona de:

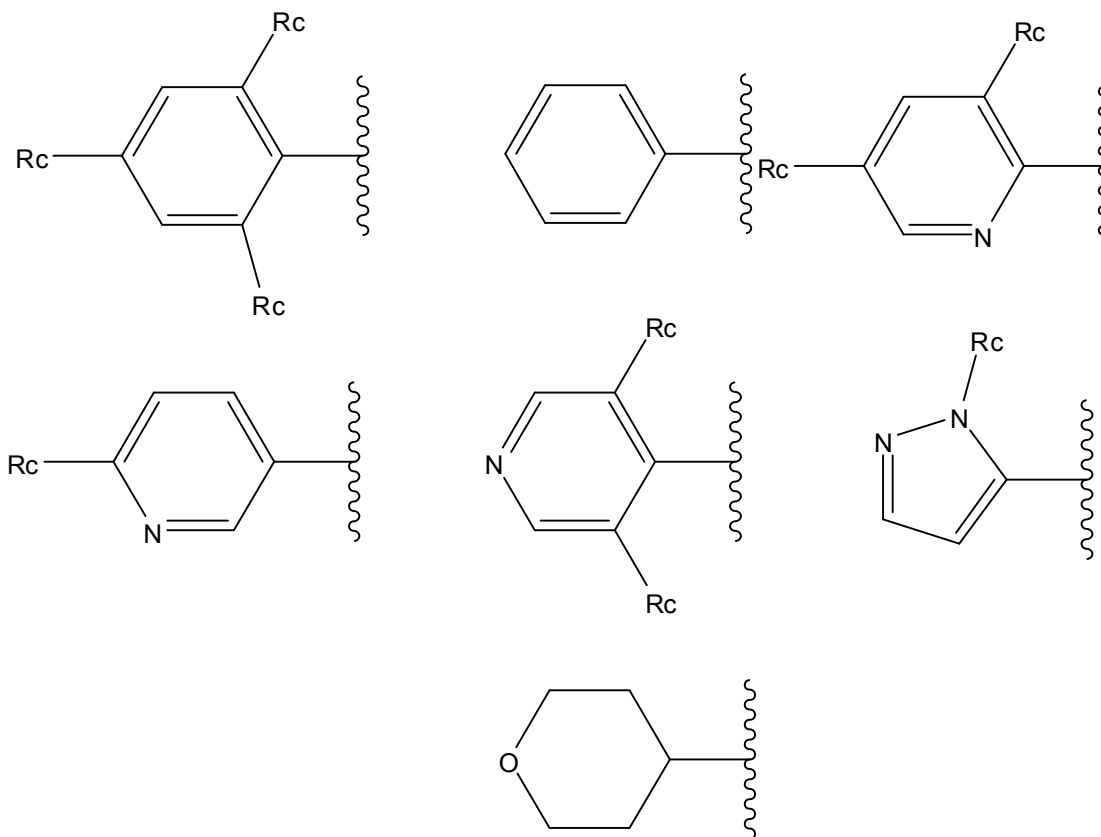


en las que R_c representa un hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ se selecciona de:



R₂ se selecciona de:



en las que R_a representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃, R_b representa un hidrógeno o un halógeno, R_c representa un hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y m y n son tal como se definen en la reivindicación 1.

5

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

• clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

10

• clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-4-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

• clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(2-fluorofenil)-7-(piridin-2-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

15

• clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(4-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

• clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

20

• clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

• clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

• clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

25

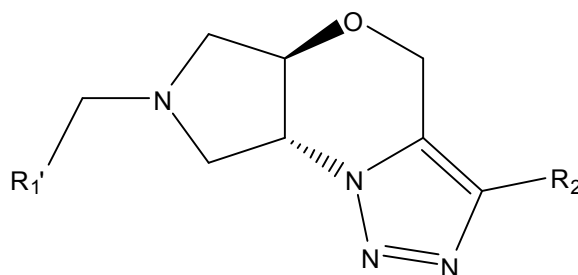
• clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-

hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 5 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 10 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 15 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-fluorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-fluorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 20 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aRS,8aRS)-3-(4-fluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 25 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 30 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aRS,8aRS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 35 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 40 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(piridin-2-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 45 • clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

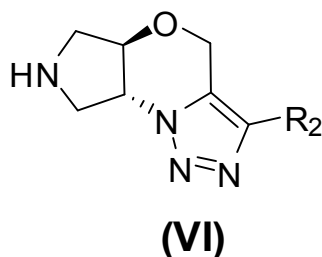
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-(piridin-2-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-3-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 5 • clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(piridin-3-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 10 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 15 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 20 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 25 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 30 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 35 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 40 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 45 • clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina

- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 5
- clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-diclorofenil)-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 10
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2-metilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-((2-metilfuran-3-il)metil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aS,8aS)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
- 15
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-(2,4-difluorofenil)-7-(furan-3-ilmetil)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina
 - clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5a,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]oxazina.
- 20
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como medicamento.
9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado mediado por receptores sigma.
- 25
10. Compuesto para su uso 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.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad o estado es diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos 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; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.
- 30
12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):
- 35

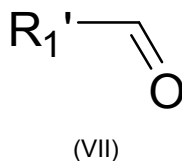


(Ia)

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (VI):



con un aldehído de fórmula general (VII):



5 en la que R_2 es tal como se define en la reivindicación 1 y R_1' se selecciona de:

- un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno;

10 - un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -heteroarilo pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} y pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente condensado con un sistema de anillos adicional;

- un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, pudiendo estar el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} y conteniendo al menos un átomo de oxígeno;

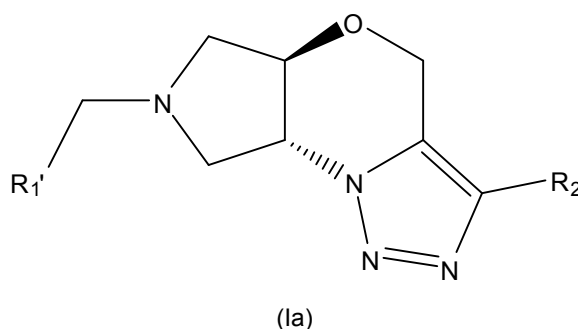
siendo R_3 H o alquilo C_{1-3} ;

15 m es de 1 a 2; y

n es de 0 a 2;

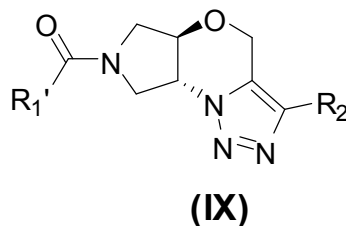
con la condición de que cuando R_1 es un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo, R_2 no es un grupo fenilo.

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



20

que comprende la reducción de un compuesto de fórmula general (IX):



en las que R_2 es tal como se define en la reivindicación 1 y R_1' se selecciona de:

- un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno;

5 - un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -heteroarilo pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} y pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente condensado con un sistema de anillos adicional;

- un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, pudiendo estar el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} y conteniendo al menos un átomo de oxígeno;

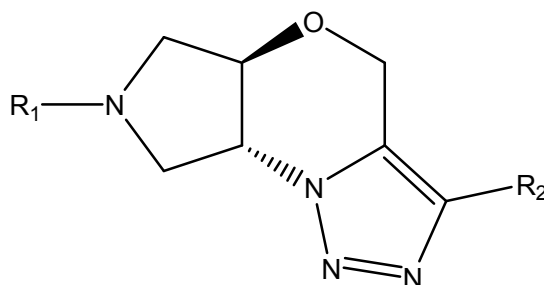
siendo R_3 H o alquilo C_{1-3} ;

10 m es de 1 a 2; y

n es 0 a 2;

con la condición de que cuando R_1 es un grupo $-(C(R_3)_2)_m$ -arilo, R_2 no es un grupo fenilo.

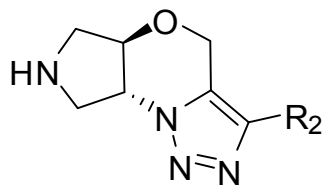
14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



(I)

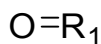
15

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

con una cetona de fórmula general (VIIa):



(VIIa)

20 en la que R_1 representa un grupo $-(C(R_3)_2)_n$ -heterocicloalquilo, pudiendo estar el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} y conteniendo al menos un átomo de oxígeno, y $n=0$.

15. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, y al menos un portador, 25 aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.