

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 403**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/4192	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 249/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 249/06	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 295/185	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	C07F 7/10	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 5/00	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2014 PCT/EP2014/000012**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2014 WO14106622**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2014 E 14700430 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2941424**

54 Título: **Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con receptores sigma**

30 Prioridad:

07.01.2013 EP 13382002

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TORRENS-JOVER, ANTONI;
CHRISTMANN, UTE;
DIAZ-FERNANDEZ, JOSÉ-LUIS y
ALMANSA-ROSALES, CARMEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 642 403 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con receptores sigma

Antecedentes y técnica anterior:

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

La expresión "receptor(es) sigma" como se usa en esta solicitud se refiere a moléculas proteicas, que contienen (un) sitio(s) de unión, moléculas que se diferencian funcionalmente de las familias de receptores opioides, NMDA, agentes dopaminérgicos, y otras familias de receptores hormonales o neurotransmisores conocidas (G. Ronsisvalle y col. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)). El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden distinguirse mediante isómeros estereoselectivos de 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). Haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamífero adulto (por ejemplo, sistema nervioso central, ovario, testículo, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo gastrointestinal) así como en el desarrollo embrionario desde sus fases más tempranas, y está aparentemente implicado en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos compuestos farmacéuticos, tal 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 la farmacología a la vista de su posible papel fisiológico en procedimientos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección, psicosis y trastornos del estado de ánimo (Kaiser y col. (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5; Walker, J.M. y col., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355; Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helveticae* 74: 211-218; y Hayashi, T. *et al*, *Drugs of the Future* 2009, 34 (2), 137).

El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos de mamífero adulto (por ejemplo, sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes en una nueva ruta de señalización 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, ubicados en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y la mitocondria, que también tienen la capacidad para liberar calcio de estos orgánulos. Pueden usarse las señales de calcio en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de apoptosis.

Los agonistas de receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en diversos 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 los agonistas de receptores sigma-2 inducen apoptosis en líneas celulares de tumor de mama resistentes a agentes antineoplásicos comunes que inducen daño en el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones a 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 inferiores a la tóxica en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo así el uso de dosis inferiores del agente antineoplásico y reduciendo considerablemente sus efectos adversos.

Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden prevenir los efectos secundarios motrices irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha encontrado que los antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos debilitantes de la discinesia retrasada que aparecen en pacientes debido al tratamiento crónico de la psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en determinados trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores puede 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 el sitio sigma incluyen modulación de la función de receptor de glutamato,

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

A la vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha realizado un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. Se han notificado diferentes ligandos de receptores sigma.

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/098961 desvela derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tíofeno que tienen actividad farmacológica frente al 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 WO2008055932 se refiere a compuestos de 1,2,4-triazol que tienen buena actividad frente a receptores sigma.

El documento WO2008/055933 se refiere a compuestos de 1,2,3-triazol que tienen buena actividad frente a receptores sigma.

El documento WO2009071657 también notifica compuestos triazólicos tricíclicos que tienen buena actividad frente a receptores sigma.

El documento EP 1 829 867 desvela pirazoles opuestos a los 1,2,3-triazoles de la presente invención activos en el receptor sigma para el tratamiento de la psicosis o el dolor.

El documento EP 1 921 071 desvela triazoles como inhibidores del receptor sigma para el tratamiento de psicosis o dolor con una sustitución diferente en la posición 4 en comparación con los compuestos de la presente invención.

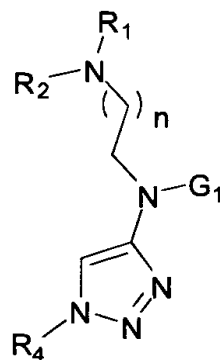
Aunque se han desvelado algunos derivados de triazol con actividad terapéutica en la técnica anterior, ninguna de estas referencias da a conocer los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de la presente invención. Además, ninguna de estas referencias sugiere que los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina pueden ser activos frente a receptores sigma.

Todavía hay una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidades farmacológicas", es decir buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con administración, distribución, metabolismo y excreción.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han observado que compuestos derivados de 1,2,3-triazol-4-amina con fórmula general (I) muestran una afinidad muy buena por receptores sigma. Por tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con receptores sigma.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,2,3-triazol-amina, que tienen afinidad por receptores sigma, especialmente receptor sigma-1, así como al procedimiento para la preparación de los mismos, a composiciones que los comprenden, y a su uso como medicamentos para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con receptores sigma.

Un aspecto de la presente invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I):



(I)

en la que:

G₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo $-(C=O)-R_5$; un grupo $-(SO)_2-R_6$; un grupo $-C=Z-NH-R_8$;

5 **R₁** y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

15 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

20 **R₅** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

35 **R₆** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

Z se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

n es 1, 2, 3 o 4;

40 opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

45 En el contexto de esta invención, se entiende que radical o grupo alquilo significa hidrocarburos lineales o ramificados, saturados e insaturados, que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos. Por tanto, se entiende que alquilo insaturado abarca grupos alqueno y alquino, tales como por ejemplo $-CH=CH-CH_3$ o $-C\equiv C-CH_3$, mientras que alquilo saturado abarca por ejemplo $-CH_3$ y $-CH_2-CH_3$. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también CHF₂, CF₃ o CH₂OH etc.

55

En el contexto de esta invención grupo o radical alifático incluye alquilo (saturado), alqueno (alquilo insaturado) y alquino (alquilo insaturado) y por tanto es sinónimo de: alquilo saturado o insaturado (véase anteriormente).

En el contexto de la invención un grupo alcoxilo es un grupo alquilo (cadena de carbono e hidrógeno) unido con un único enlace a oxígeno (R-O). Grupos alcoxilo preferidos son metoxilo (CH₃O-), etoxilo (C₂H₅O-), propoxilo (C₃H₇O-), o butoxilo (C₄H₉O-).

En el contexto de esta invención se entiende que radical o grupo cicloalquilo significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos) (sin un heteroátomo en el anillo), que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos. Además, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Sin embargo, cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferentemente monoinsaturados, también se encuentran particularmente en el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferentemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo. Son alquilos particularmente preferidos, metilo, etilo, propilo, butilo y *terc*-butilo.

Son cicloalquilos particularmente preferidos, ciclopropano, ciclohexilo y adamantilo.

En el contexto de esta invención se entiende que alquil-cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo (véase anteriormente), mientras que el alquilo siempre está saturado y lineal o ramificado se refiere siempre al alquilo.

En relación con grupo alquilo o alifático (a menos que se indique lo contrario) se entiende que el término sustituido en el contexto de esta invención significa sustitución de al menos un radical hidrógeno por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xRY, siendo R_x y R_y independientemente o bien H o bien un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-C₁₋₆-alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-C₁₋₆-alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido; entendiéndose que los radicales "polisustituidos" significa que la sustitución tiene lugar tanto en átomos diferentes como en los mismos varias veces con los mismos sustituyentes o diferentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃, o en diferentes lugares, como en el caso de por ejemplo -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

Son sustituyentes preferidos, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

Son sustituyentes muy preferidos, flúor, cloro, metilo, etanona.

Debe entenderse que el término (CH₂)₃₋₆ significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, debe entenderse que (CH₂)₁₋₄ significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, debe entenderse que (CH₂)₄₋₅ significa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Se entiende que un radical o grupo arilo significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en solo uno de los anillos. Ejemplos son radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.

Son arilos particularmente preferidos, fenilo y naftilo.

En el contexto de esta invención se entiende que alquil-arilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo (véase anteriormente), mientras que el alquilo siempre está saturado y lineal o ramificado siempre se refiere al alquilo. Un grupo alquil-arilo preferido es bencilo.

Se entiende que un radical o grupo heterociclilo significa sistemas de anillos heterocíclicos, anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo y también puede estar mono o polisustituido. Ejemplos que pueden mencionarse del grupo de heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, quinazolina, heterociclos adicionales de acuerdo con la invención son pirano, pirrolidina, piperazina, piperidina, imidazol, tiazol, morfolina, azepano; y oxazepano.

Son radicales heterociclilo particularmente preferidos, pirrolidina, piperazina, piperidina, morfolina, azepano; y oxazepano.

5 En el contexto de esta invención se entiende que alquil-heterociclilo significa un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo (véase anteriormente), mientras que el alquilo siempre está saturado y lineal o ramificado siempre se refiere al alquilo.

10 En relación con arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, se entiende que sustituido (a menos que se indique lo contrario) significa la sustitución del sistema de anillos del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, siendo R_x y R_y independientemente o bien H o bien un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido.

15 Son sustituyentes preferido, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

Son sustituyentes muy preferidos, flúor, cloro, metilo, etanona.

20 La expresión "sistema de anillo" de acuerdo con la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados o insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S como miembro del anillo y que están sustituidos o no sustituidos. Dichos sistemas de anillos pueden estar condensados a otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos heterociclilo, grupos cicloalquilo, etc.

25 El término "condensado" de acuerdo 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 "anulado" o "anelado" también lo usan los expertos en la materia para designar esta clase de unión.

30 Debe entenderse que el término "sal" significa cualquier forma del compuesto activo usado de acuerdo con la invención en el que adopta una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en solución. También deben entenderse con esto complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" significa en el contexto de esta invención cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa la mayoría de las veces que no es tóxica, especialmente no provocada por el contraión) si se usa de manera apropiada para un tratamiento, especialmente si se usa con o se aplica a seres humanos y/o mamíferos.

35 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de esta invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención (habitualmente un ácido (desprotonado)) como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente (especialmente si se usa con seres humanos y/o mamíferos). Se prefieren particularmente las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos, y también aquellas con NH₄, pero en particular sales de (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio.

40 Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos en el contexto de esta invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención (habitualmente protonados, por ejemplo, en el nitrógeno) como el catión con al menos un anión que se tolera fisiológicamente (especialmente si se usa con seres humanos y/o mamíferos). Por ello se entiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente (especialmente si se usan con seres humanos y/o mamíferos). Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de:

- ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

55 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o bien como compuestos libres o bien como solvatos y se pretende que esas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En la técnica se conocen generalmente procedimientos de solvatación. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Debe entenderse que el término "solvato" de acuerdo con esta invención significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto tiene unida al mismo por medio de enlace no covalente otra molécula (lo más probablemente un solvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por

ejemplo, metanolato.

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

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otras cosas, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y que no incluye ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza del principio activo son preferentemente superiores al 50 por ciento, más preferentemente superiores al 70 por ciento, lo más preferentemente superiores al 90 por ciento. En una realización preferida es superior al 95 por ciento del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de compuestos de la invención mediante la cual son ligandos particularmente selectivos para receptores sigma lo que implica que un compuesto de fórmula (I), descrito en esta invención, puede usarse como modelo para someter a prueba otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo, sustituyéndose ligandos radiactivos, y también puede usarse para modelizar acciones fisiológicas relacionadas con receptores sigma.

Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que \mathbf{G}_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido; un grupo $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_5$; un grupo $-(\text{SO})_2-\text{R}_6$; un grupo $-\text{C}=\text{Z}-\text{NH}-\text{R}_8$;

y en el que R_5 , R_6 , Z y R_8 son como se definen en el presente documento.

Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

Z se selecciona entre S u O;

en la que R_8 es un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

Una realización incluso más preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que \mathbf{G}_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un grupo etilo sustituido o no sustituido; un grupo propilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_5$; un grupo $-(\text{SO})_2-\text{R}_6$; un grupo $-\text{C}=\text{Z}-\text{NH}-\text{R}_8$; y

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo sustituido o no sustituido; un grupo *terc*-butilo sustituido o no sustituido; un grupo ciclopropano sustituido o no sustituido; un grupo ciclohexilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

Z se selecciona entre S u O;

R_8 es un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que \mathbf{R}_1 y \mathbf{R}_2 , idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

\mathbf{R}_1 y \mathbf{R}_2 forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C_5-C_7 que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido, en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico

sustituídos o no sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;

preferentemente

5 **R₁** y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un grupo etilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

o

10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano o un grupo oxazepano, estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etanona, un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo ciclohexilo.

15 Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo tiene al menos seis miembros y puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

25 Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo sustituido o no sustituido; un grupo adamantilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo naftaleno sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro.

Otra realización muy preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que n es 1 o 2.

30 Una realización incluso más preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que **G₁** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₆;

35 **R₁** y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

40 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;

45 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo tiene al menos seis miembros y puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado,

sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

5 Z se selecciona entre S u O;

en la que R₈ es un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

Una realización incluso más preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que **G**₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un grupo etilo sustituido o no sustituido; un grupo propilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₈; en los que los sustituyentes se seleccionan entre cloro;

R₁ y R₂, son un grupo etilo sustituido o no sustituido;

o

15 R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano, un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etanona, un flúor, un cloro o un grupo ciclohexilo;

20 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo sustituido o no sustituido, un grupo adamantilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, un grupo naftaleno sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo *tert*-butilo; un grupo ciclopropano; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo;

25 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo fenilo sustituido; en el que el sustituyente es cloro,

Z es S;

R₈ es propilo;

n es 1 o 2.

30 Una realización muy preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que **G**₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un grupo etilo; un grupo propilo; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₈; en los que los sustituyentes se seleccionan entre cloro;

R₁ y R₂, son un grupo etilo;

o

35 R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano; un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etanona, un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo ciclohexilo;

40 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo, un grupo adamantilo; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo naftaleno; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo *tert*-butilo; un grupo ciclopropano; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo;

45 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo fenilo sustituido; en el que el sustituyente es cloro;

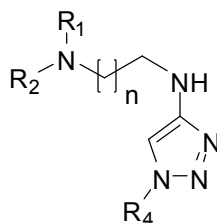
Z es S;

R₈ es propilo;

n es 1 o 2.

Los siguientes puntos también forman parte de la presente invención:

Punto 1) Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ia):



(Ia)

5

en la que

R₁ y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

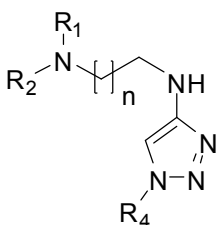
20

n es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

25

Punto 2) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ia):



(Ia)

30 de acuerdo con el punto 1),

en la que

R₁ y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;

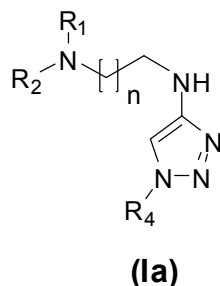
preferentemente

R₁ y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un grupo etilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

o

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano o un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etanona, un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo ciclohexilo.

Punto 3) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ia):

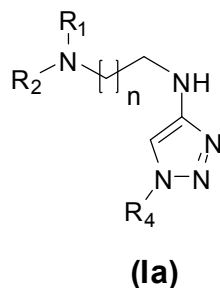


de acuerdo con cualquiera de los puntos 1) o 2),

en la que

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo tiene al menos seis miembros y puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

Punto 4) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ia):



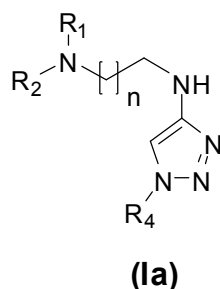
de acuerdo con cualquiera de los puntos 1) a 3),

en la que

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo sustituido o no sustituido; un grupo adamantilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo naftaleno sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro.

5

Punto 5) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ia):



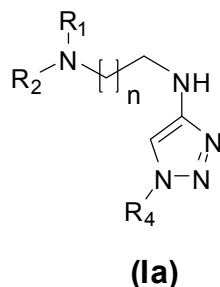
de acuerdo con cualquiera de los puntos 1) a 4),

10

en la que

n es 1 o 2.

Punto 6) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ia):



15

de acuerdo con cualquiera de los puntos 1) a 3) y 5),

en la que

R₁ y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

20

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅₋₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆;

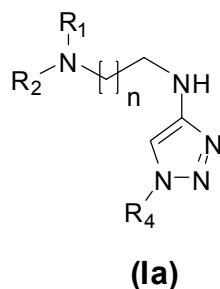
25

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo tiene al menos seis miembros y puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

30

35

Punto 7) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ia):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 1) a 6),

5 en la que

R₁ y **R₂**, son un grupo etilo;

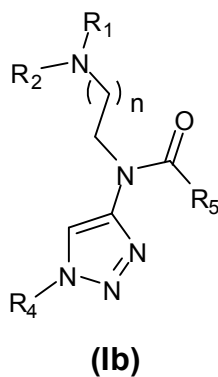
o

10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano, un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etanona, un flúor, un cloro o un grupo ciclohexilo;

15 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo; un grupo adamantilo; un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, un grupo naftaleno; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro,

n es 1 o 2.

Punto 8) Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):



20 en la que

R₁ y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

25 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

30 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o

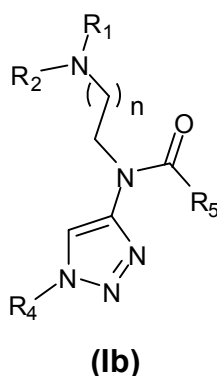
insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

5 **R₅** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

n es 1, 2, 3 o 4;

20 opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Punto 9) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):



25 de acuerdo con el punto 8),

en la que

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

30 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

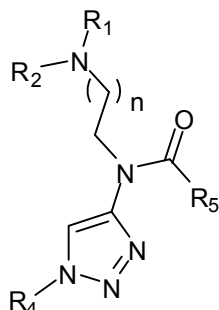
35 **R₅** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos;

40 **n** es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de

los mismos.

Punto 10) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):



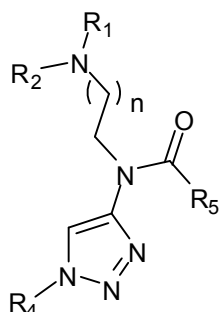
(Ib)

5 de acuerdo con los puntos 8) o 9),

en la que

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido.

10 Punto 11) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):



(Ib)

de acuerdo con cualquiera de los puntos 8) a 10),

en la que

15 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅₋₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆;

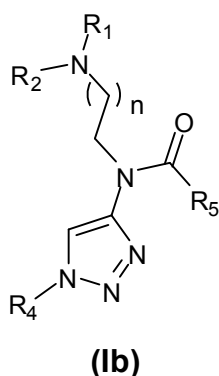
20

preferentemente

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano o un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo flúor, un grupo cloro.

25

Punto 12) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):

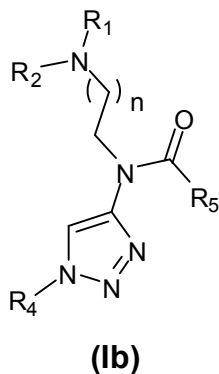


de acuerdo con cualquiera de los puntos 8) a 11),

en la que

- 5 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

Punto 13) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):

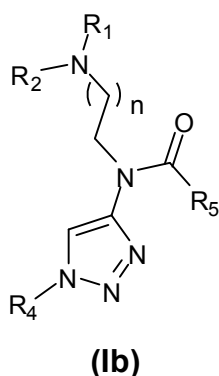


de acuerdo con cualquiera de los puntos 8) a 12),

- 15 en la que

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo adamantilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro.

- 20 Punto 14) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):

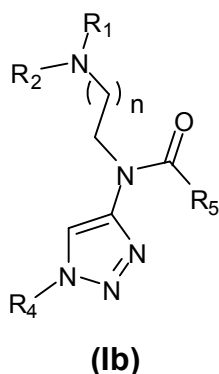


de acuerdo con cualquiera de los puntos 8) a 13),

en la que

n es 1 o 2.

- 5 Punto 15) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 8) a 12) y 14),

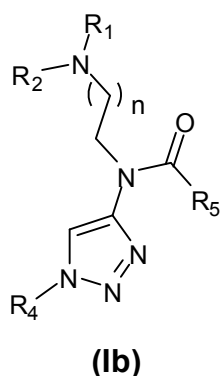
en la que

- 10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;
- 15

- R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;
- 20

- R₅** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido.
- 25

Punto 16) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ib):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 8) a 15),

en la que

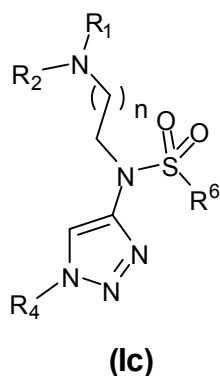
R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos a un grupo morfolina;

5 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo adamantilo; un grupo fenilo sustituido, un grupo bencilo sustituido, un grupo naftaleno; en los que los sustituyentes se seleccionan entre cloro;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo *terc*-butilo; un grupo ciclopropano; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo;

n es 1.

10 Punto 17) Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):



en la que:

15 **R₁** y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

20 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o

25 insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

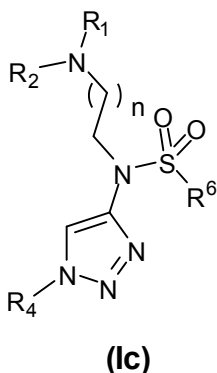
R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado,

sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

5 **n** es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

10 Punto 18) Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):



de acuerdo con el punto 17),

en la que

15 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterocíclico al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

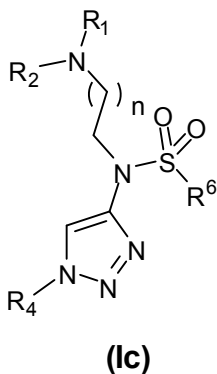
R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos;

20 **R₆** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos;

n es 1, 2, 3 o 4;

25 opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Punto 19) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):



30

de acuerdo con los puntos 17) o 18),

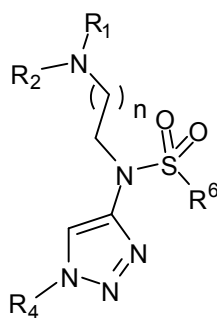
en la que

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

5 preferentemente

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

Punto 20) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):



(Ic)

10

de acuerdo con cualquiera de los puntos 17) a 19),

en la que

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅₋₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆;

15

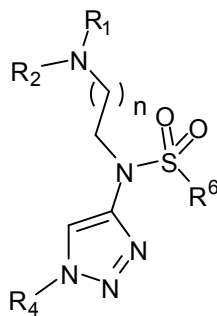
preferentemente

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano o un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo flúor o un grupo cloro.

20

Punto 21) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):

25



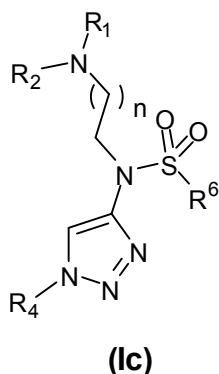
(Ic)

de acuerdo con cualquiera de los puntos 17) a 20),

en la que

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

- 5 Punto 22) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):

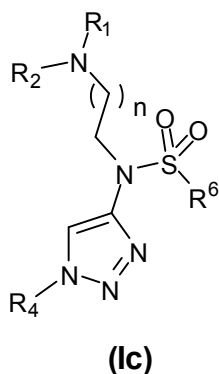


de acuerdo con cualquiera de los puntos 17) a 21),

en la que

- 10 **R₄** es un grupo fenilo sustituido o no sustituido; en el que los sustituyentes son cloro.

Punto 23) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):

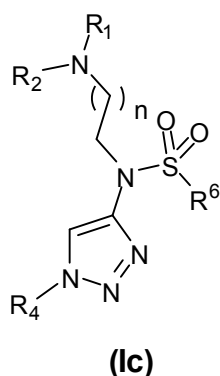


de acuerdo con cualquiera de los puntos 17) a 22),

- 15 en la que

n es 1 o 2.

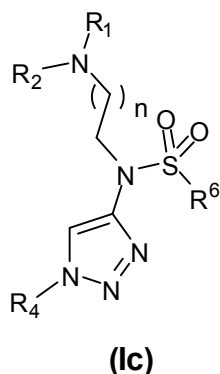
Punto 24) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 17) a 21) y 23),

en la que

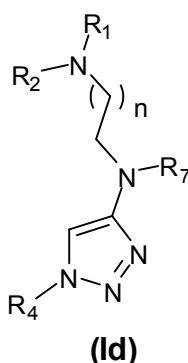
- 5 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 **R₄** es un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;
- R₆** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido.
- 15 Punto 25) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ic):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 17) a 24),

en la que

- 20 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo morfolina;
- R₄** es un grupo fenilo sustituido, en el que los sustituyentes son cloro;
- R₆** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo fenilo sustituido; en el que los sustituyentes son cloro;
- n** es 1.
- 25 Punto 26) Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):



en la que

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos;

R₁ y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

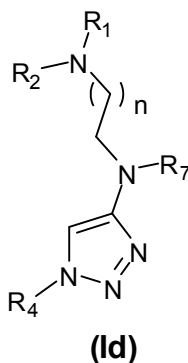
R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

n es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Punto 27) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):



de acuerdo con el punto 26),

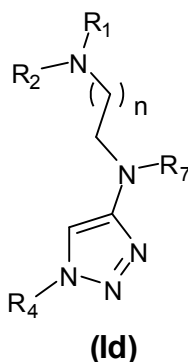
en la que:

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado,

sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;
preferentemente

R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo etilo sustituido o no sustituido; un grupo propilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido.

- 5 **Punto 28)** Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):



de acuerdo con los puntos 26) o 27),

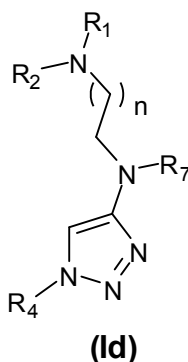
en la que

- 10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;
- 15

preferentemente

- 20 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano o un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo flúor o un grupo cloro.

Punto 29) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):



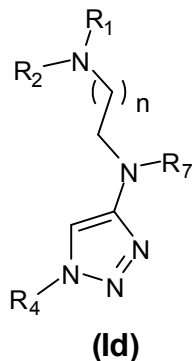
- 25 de acuerdo con cualquiera de los puntos 26) a 28),

en la que

- 30 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado,

saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

5 Punto 30) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):

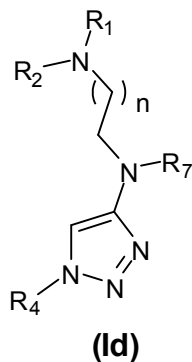


de acuerdo con cualquiera de los puntos 26) a 29),

en la que

10 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo sustituido o no sustituido; un grupo adamantilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo naftaleno sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro.

Punto 31) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):



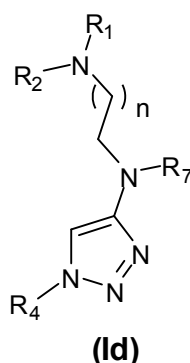
15

de acuerdo con cualquiera de los puntos 26) a 30),

en la que

n es 1 o 2.

20 Punto 32) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 26) a 29) y 31),

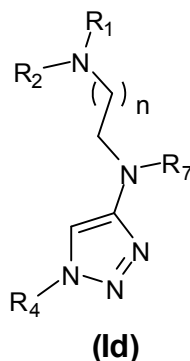
en la que

5 **R₇** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅₋₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆;

15 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

20 Punto 33) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Id):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 26) a 32),

en la que

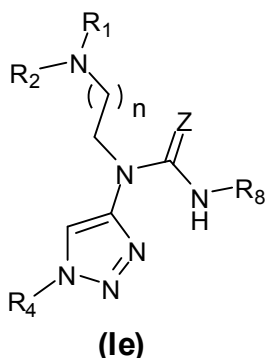
25 **R₇** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo etilo; un grupo propilo; un grupo bencilo sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre cloro;

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo piperidina, un grupo morfolina;

30 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo adamantilo; un grupo fenilo sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan entre cloro;

n es 1 o 2.

Punto 34) Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



en la que

5 **R₁** y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterocíclico al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

15 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

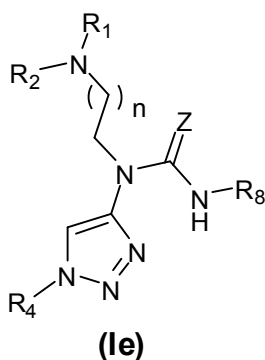
20 **Z** se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

n es 1, 2, 3 o 4;

25 opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Punto 35) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



30 de acuerdo con el punto 34),

en la que

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterocíclico al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;

- 5 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos;

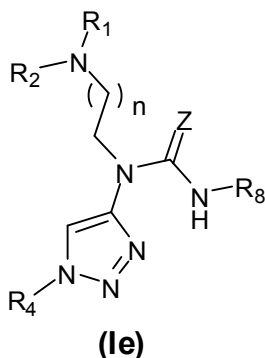
Z se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

- 10 **n** es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

- 15 Punto 36) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



de acuerdo con los puntos 34) o 35),

en la que

- 20 **Z** se selecciona entre S u O;

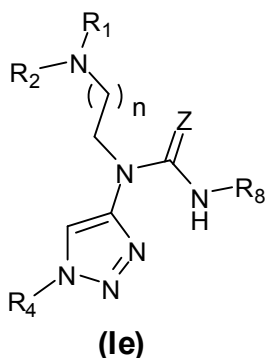
R₈ es un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

más preferentemente

Z se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

- 25 Punto 37) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 34) a 36),

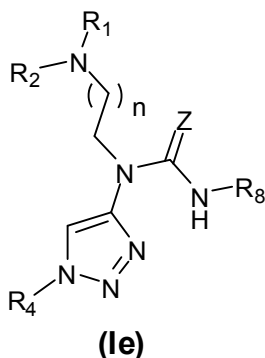
en la que

5 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;

preferentemente

10 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano o un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etanona, un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo ciclohexilo.

15 Punto 38) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):

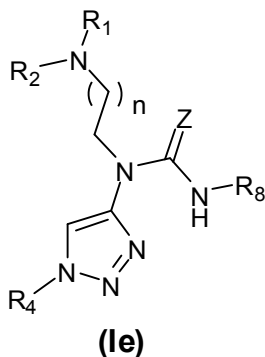


de acuerdo con cualquiera de los puntos 34) a 37),

en la que

20 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos.

Punto 39) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



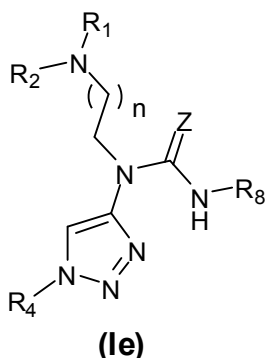
25

de acuerdo con cualquiera de los puntos 34) a 38),

en la que

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo arilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

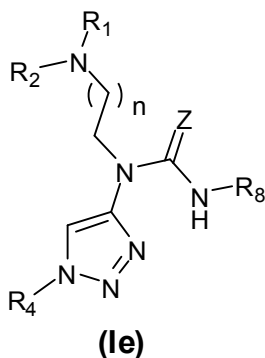
Punto 40) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 34) a 39),

5 en la que
n es 1 o 2.

Punto 41) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



10 de acuerdo con cualquiera de los puntos 34) a 40),
en la que

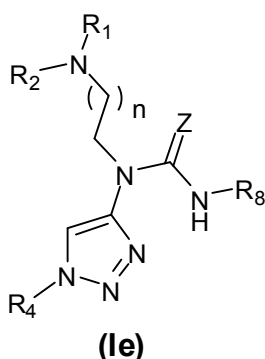
R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

Z se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

Punto 42) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el compuesto tiene una estructura de fórmula general (Ie):



de acuerdo con cualquiera de los puntos 34) a 41),

en la que

R₁ y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo morfolina;

5 **R₄** es un grupo fenilo sustituido; en el que los sustituyentes son cloro;

Z es S;

R₈ es propilo;

n es 1.

10 Como puede observarse anteriormente los compuestos de acuerdo con las fórmulas generales (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) son compuestos que se encuentran dentro del grupo de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) tal como se define en el presente documento. Por tanto, cualquier enseñanza y/o mención y/o aspecto y/o realización de la presente invención referente a compuestos de fórmula general (I) también se aplica igualmente a compuestos de acuerdo con las fórmulas generales (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie).

15 La realización más preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), en la que el derivado se selecciona entre el grupo que consiste en

- [1] clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- [2] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [3] clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [4] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 20 [5] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [6] clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [7] clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [8] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [9] clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 25 [10] clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [11] clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [12] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [13] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [14] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 30 [15] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [16] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [17] clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [18] clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [19] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 35 [20] clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [21] clorhidrato de N1-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N2,N2-dietilano-1,2-diamina
- [22] clorhidrato de N-(2-morfolinetil)-1-(naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [23] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [24] clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 40 [25] clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [26] 1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [27] 1-(4-fluorobencil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [28] 1-ciclohexil-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [29] clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 45 [30] clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina

- [31] clorhidrato de N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [32] clorhidrato de N-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [33] clorhidrato de N-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [34] N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 5 [35] clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [36] clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [37] clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [38] clorhidrato de 1-(2,4-difluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [39] clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 10 [40] clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [41] clorhidrato de N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [42] clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [43] clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [44] clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 15 [45] clorhidrato de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [46] clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [47] clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [48] clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [49] N-(2-((2RS*,6SR*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 20 [50] 1-(2,4-difluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [51] clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
 [52] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)ciclopropano-carboxamida
 [53] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)ciclohexanocarboxamida
 [54] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)benzamida
 25 [55] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)pivalamida
 [56] clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida
 [57] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida
 [58] clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida
 [59] clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)metanosulfonamida
 30 [60] clorhidrato de 4-cloro-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)bencenosulfonamida
 [61] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [62] 1-bencil-N-(2-clorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [63] 1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [64] clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-etil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 35 [65] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [66] clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinetil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [67] clorhidrato de N-(4-clorobencil)-1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
 [68] clorhidrato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-morfolinetil)-3-propiltiurea

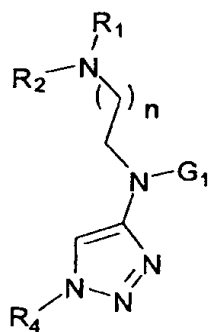
o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I).

En una realización preferida los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) pueden obtenerse mediante los siguientes procedimientos:

Procedimiento A

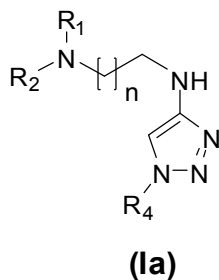
- 45 Se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



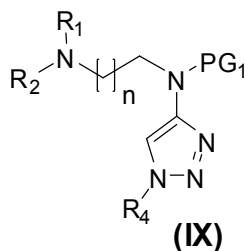
(I)

en la que R₁, R₂, R₄ y G₁ son como se definen en el presente documento,

que comprende la producción de un compuesto de fórmula (Ia):

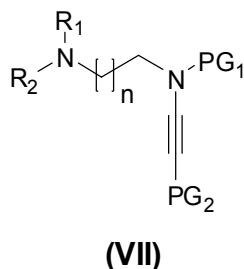


que comprende la N-desprotección de un compuesto de fórmula general (IX):



- 5 La PG₁-desprotección de un compuesto de fórmula (IX) se lleva a cabo generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, Greene, T. W., Wutz P. M. "Protective Groups in Organic Synthesis" Wiley, 1999).

Se preparan compuestos de fórmula (IX) a partir de compuestos de fórmula (VII)

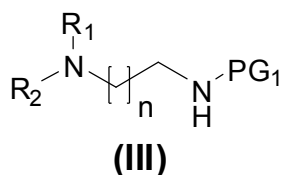


- 10 mediante PG₂-desprotección y posterior reacción con azidas orgánicas de fórmula (VIII):



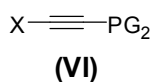
- 15 La PG₂-desprotección de compuestos de fórmula (VII) se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico tal como THF con un reactivo apropiado tal como TBAF. La reacción de cicloadición posterior se lleva a cabo preferentemente *in situ* mediante la adición de una azida orgánica (VIII), cantidades catalíticas de una sal de Cu(I) tal como CuI, y un exceso de una base, preferentemente una amina terciaria tal como DIPEA, a temperatura ambiental para dar 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos de fórmula (IX) (adaptado de B. K. Sharpless y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599). Las azidas orgánicas de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

Se preparan compuestos de fórmula (VII) a partir de compuestos de fórmula (III):



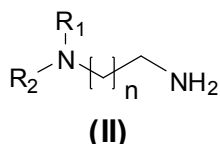
20

mediante reacción con compuestos de fórmula (VI):



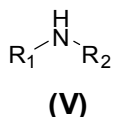
La reacción de compuestos de fórmula (III) y compuestos de fórmula (VI) se lleva a cabo mediante procedimientos descritos en la bibliografía (Hsung. y col., *Org Lett.* 2004, 6, 1151-1154) mediante alquilación catalizada por cobre. PG₂ en la fórmula (VI) se refiere a un grupo de protección tal como TMS o TIPS. Pueden prepararse compuestos de fórmula (VI) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (M. X. Jiang y col. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5970-5971).

Pueden prepararse compuestos de fórmula (III) a partir de compuestos de fórmula (II):

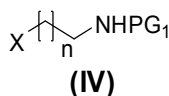


mediante N-protección, por ejemplo, con un grupo Boc. Los compuestos de fórmula (II) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

De lo contrario, pueden prepararse compuestos de fórmula (III) a partir de compuestos de fórmula (V):



mediante reacción con un agente alquilante de fórmula (IV):

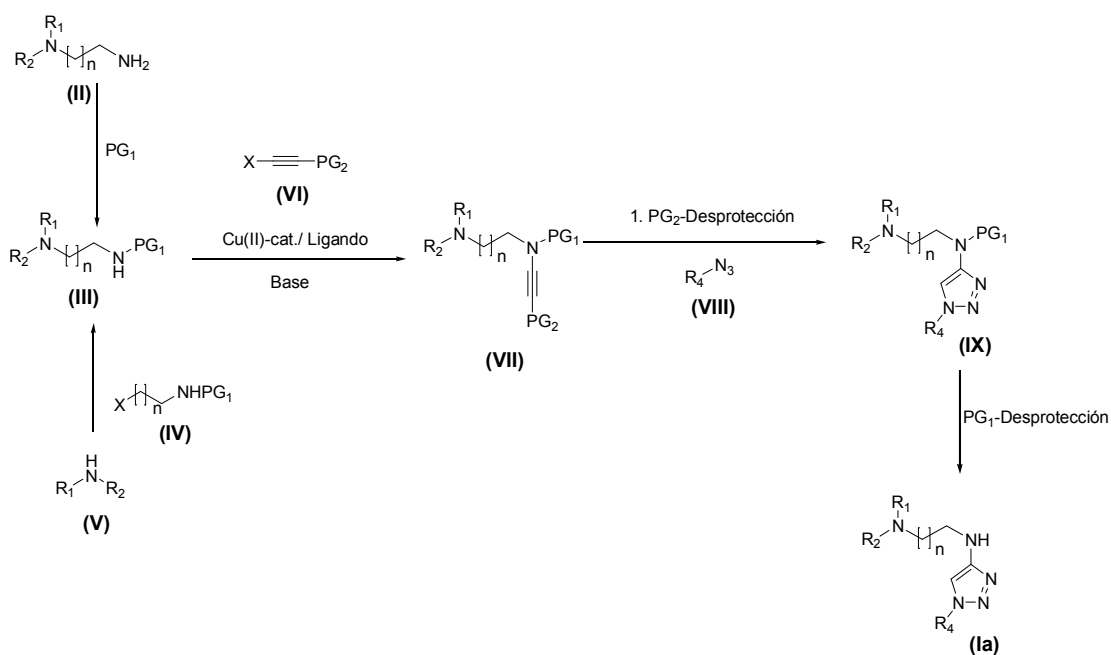


15 en la que X puede ser Br, Cl.

La N-alkilación de compuestos de fórmula (V) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico tal como diclorometano en presencia de una base orgánica tal como DIPEA con un agente alquilante (IV).

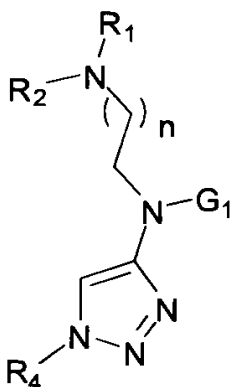
En el esquema 1 se muestra una ruta sintética general que describe el procedimiento A:

Esquema 1



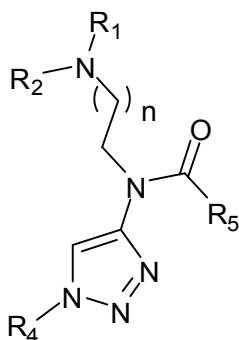
Procedimiento B

Se describe otro procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

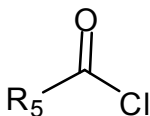
**(I)**

en la que R₁, R₂, R₄ y G₁ son como se definen en el presente documento,

5 que comprende la producción de un compuesto de fórmula (Ib):

**(Ib)**

comprende la reacción entre compuestos de fórmula (Ia) y un agente acilante de fórmula (X):

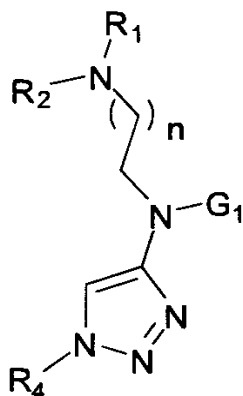
**(X)**

10 en la que R₅ es tal como se definió anteriormente. Los compuestos de fórmula (X) están disponibles en el mercado.

La acilación de compuestos de fórmula (Ia) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico tal como diclorometano en presencia de una base orgánica tal como DIPEA con un cloruro de acilo de fórmula (X) o, alternativamente, en anhídrido acético puro.

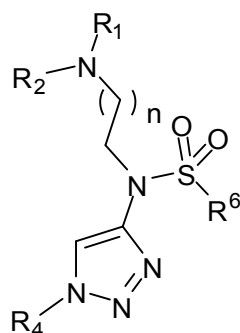
Procedimiento C

Se describe otro procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

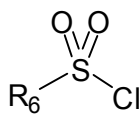
**(I)**

en la que R₁, R₂, R₄ y G₁ son como se definen en el presente documento,

5 que comprende la producción de un compuesto de fórmula (Ic):

**(Ic)**

se preparan generalmente mediante la reacción de compuestos de fórmula (Ia) con compuestos de fórmula (XI):

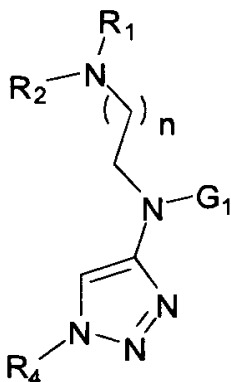
**(XI)**

10 en la que R₆ es como se ha definido anteriormente. Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles en el mercado.

La reacción de compuestos de fórmula (Ia) y (XI) se lleva a cabo preferentemente a ta o reflujo de disolvente en un disolvente aprótico tal como diclorometano en presencia de una base orgánica tal como DIPEA.

Procedimiento D

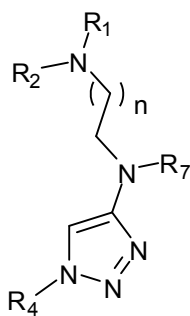
Se describe otro procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R₁, R₂, R₄ y G₁ son como se definen en el presente documento,

5 que comprende la producción de un compuesto de fórmula (Id):



(Id)

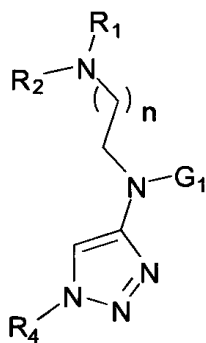
en la que R₇ es como se define en el presente documento;

y que comprende la reacción de compuesto de fórmula (Ia) con un aldehído (XII). Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles en el mercado.

10 La aminación reductora se lleva a cabo normalmente en presencia de un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃ o NaBH₃CN en un disolvente tal como metanol o dicloroetano a temperatura de reflujo o en condiciones de calentamiento con microondas.

Procedimiento E

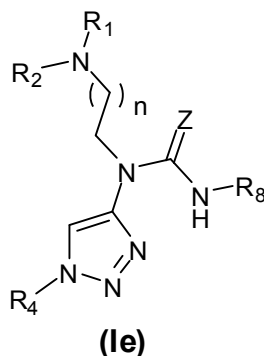
Se describe otro procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

15

en la que R₁, R₂, R₄ y G₁ son como se definen en el presente documento,
que comprende la producción de un compuesto de fórmula (Ie):



5 que se preparan generalmente mediante la reacción de compuestos de fórmula (Ia) con compuestos de fórmula (XIII):

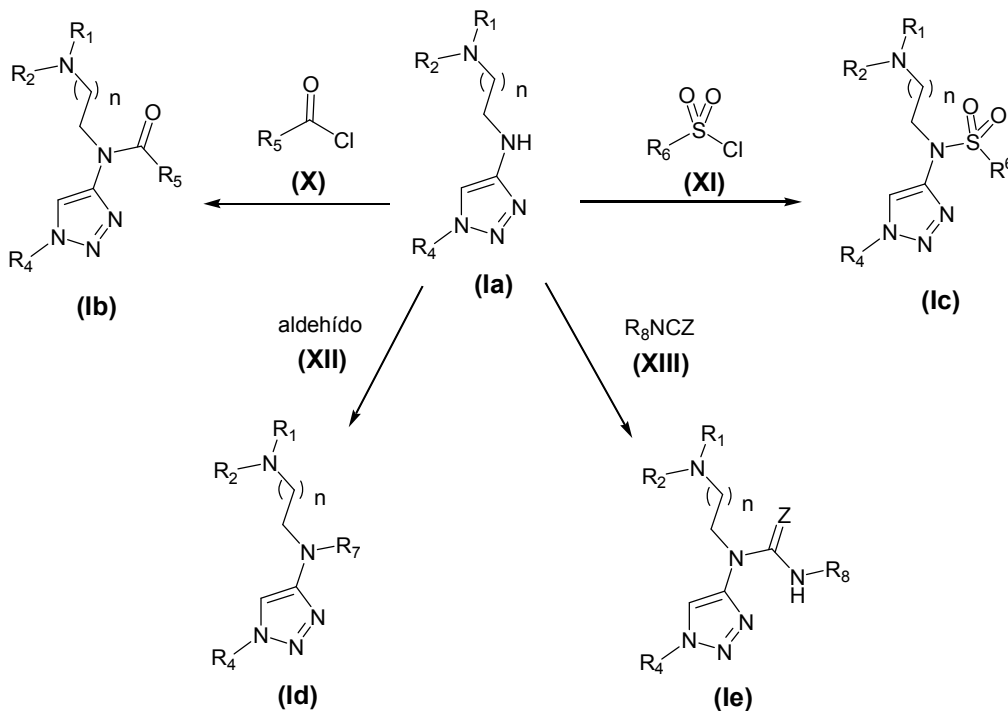


en la que R₈ es tal como se definió anteriormente. Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles en el mercado.

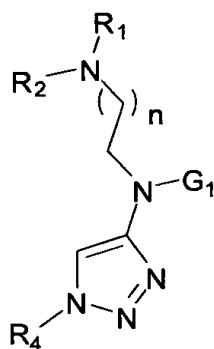
10 La reacción de compuestos de fórmula (Ia) y compuestos de fórmula (XIII) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico tal como diclorometano en presencia de una base orgánica tal como TEA o DIPEA preferentemente a temperatura de reflujo.

En el esquema 2 se muestra una ruta sintética general que describe los procedimientos B a E:

Esquema 2

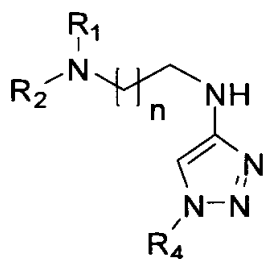


15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I)



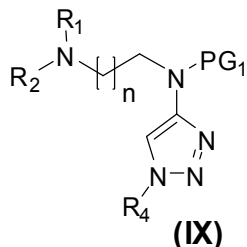
(I)

en la que R₁, R₂, R₄ y G₁ son como se definen en el presente documento, que comprende la producción de un compuesto de fórmula (Ia):



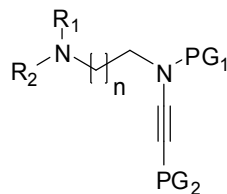
(Ia)

5 que comprende la N-desprotección de un compuesto de fórmula general (IX):



(IX)

y en el que se preparan compuestos de fórmula (IX) a partir de compuestos de fórmula (VII)



(VII)

mediante PG₂-desprotección y posterior reacción con azidas orgánicas de fórmula (VIII):



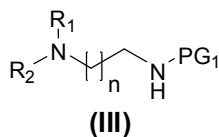
(VIII)

10

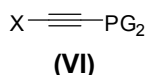
en el que la PG₂-desprotección de compuestos de fórmula (VII) puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente aprótico, tal como THF, con un reactivo apropiado, tal como TBAF, y en el que la reacción de cicloadición posterior se lleva a cabo opcionalmente *in situ* mediante la adición de cantidades catalíticas de una sal de Cu(I), y un exceso de una base, preferentemente una amina terciaria tal

como DIPEA,

en el que los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III):



mediante reacción con compuestos de fórmula (VI):



5

en el que la reacción comprende alquilación catalizada por cobre.

Durante los procedimientos descritos anteriormente puede ser necesaria y/o deseable la protección de grupos sensibles o de reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales, así como su retirada pueden realizarse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

10 Si los propios compuestos de fórmula general (I) se obtienen como una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. Si hay centros quirales los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.

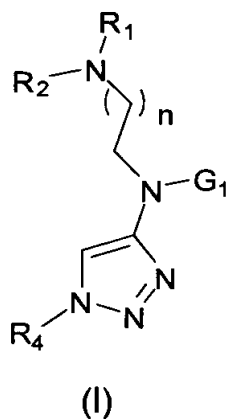
15 También pueden obtenerse solvatos, preferentemente hidratos, de los compuestos de fórmula general (I), de estereoisómeros correspondientes, o de sales correspondientes de los mismos, mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

20 La purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de fórmula general (I), de un estereoisómero correspondiente, o sal, o solvato o cualquier producto intermedio de los mismos, si se requiere, puede llevarse a cabo mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o recristalización.

25 Si los propios compuestos de fórmula general (I) se obtienen como una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización fraccionada con reactivos quirales. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución. También pueden obtenerse solvatos, preferentemente hidratos, de los compuestos de fórmula general (I), de estereoisómeros correspondientes, o de sales correspondientes de los mismos, mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

30 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general (I) y facilitados a continuación, estereoisómeros de los mismos, sales correspondientes y solvatos correspondientes tienen una alta afinidad por receptores sigma, es decir son ligandos selectivos para el receptor sigma y actúan como moduladores, por ejemplo, antagonistas, agonistas inversos o agonistas, sobre esos receptores.

35 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I):



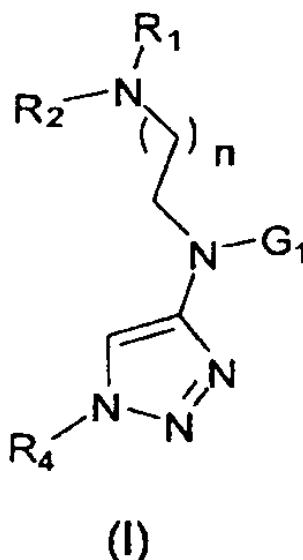
n es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente o profármaco de los mismos;

5

para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I):



en la que:

10 **G₁** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo carbonilo sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₈;

15 **R₁** y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo carbonilo sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

20 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo carbonilo sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos;

40

sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

Z se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

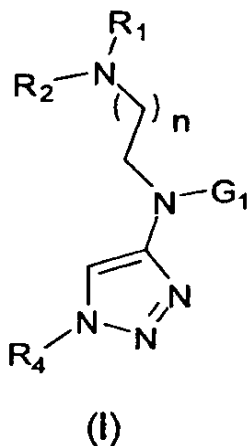
n es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente o un profármaco de los mismos;

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados mediados por receptores sigma.

Los compuestos de fórmula general (I) como se describen en el presente documento, sus estereoisómeros, sales correspondientes de los mismos y solvatos o profármacos correspondientes son toxicológicamente aceptables y por tanto son adecuados como principios activos farmacéuticos para la preparación de medicamentos.

Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I):



en la que:

G₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está

en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente o un profármaco de los mismos;

para su uso en la preparación de un medicamento para la modulación de receptores sigma, preferentemente para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados mediados por receptores sigma.

5 Como puede observarse anteriormente los compuestos de acuerdo con las fórmulas generales (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) son compuestos que se encuentran dentro del grupo de compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) tal como se define en el presente documento. Por tanto, los usos médicos, procedimientos de profilaxis y/o tratamiento, usos en la preparación de un medicamento de la presente invención mencionados anteriormente referentes a compuestos de fórmula general (I) también se aplican igualmente a compuestos de acuerdo con las fórmulas
10 generales (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie).

En una realización preferida de la invención la enfermedad y/o el estado se selecciona entre diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a sustancias químicas incluyendo
15 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, para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

En una realización preferida de la invención la enfermedad y/o el estado se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o
20 hiperalgesia.

Incluso en una realización más preferida de la invención la enfermedad y/o el estado es alodinia y/o hiperalgesia.

En la realización más preferida de la invención la enfermedad y/o el estado es alodinia mecánica o térmica, preferentemente alodinia mecánica.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula general (I), o isómeros, solvatos o profármacos de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) facilitada anteriormente, estando dicho compuesto opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al
35 menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

Otro aspecto de la invención es un medicamento que comprende al menos una combinación de compuestos de acuerdo con la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de fórmula general (I) facilitada anteriormente, estereoisómeros de los mismos, sales fisiológicamente aceptables de los mismos o solvatos o profármacos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención, es decir, los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) se contemplan para usos médicos tal como se describe en el presente documento, ya sea en forma de una
45 composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento, un medicamento tal como se describe en el presente documento o cualquier otra forma de administración farmacéuticamente aceptable adecuada para su administración a un paciente.

En el contexto de la presente invención, el término "paciente" se refiere a un mamífero, preferentemente un ser humano.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) para el/los uso(s) y/o uso(s) médico(s) descrito(s) en el presente documento, estando los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) opcionalmente en forma de dicha composición farmacéutica, dicho medicamento o dicha forma de administración farmacéutica, en los que la enfermedad o el estado es una enfermedad o afección mediada por sigma-1.

Otro aspecto de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) para el/los uso(s)

médico(s) descrito(s) en el presente documento, estando los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) opcionalmente en forma de dicha composición farmacéutica, dicho medicamento o dicha forma de administración farmacéutica, en los que la enfermedad y/o el estado se selecciona entre diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a 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, para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) para el/los uso(s) médico(s) descrito(s) en el presente documento, estando los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) opcionalmente en forma de dicha composición farmacéutica, dicho medicamento o dicha forma de administración farmacéutica, en los que la enfermedad y/o el estado se selecciona entre el grupo que consiste en dolor, preferentemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Incluso una realización más preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) para el/los uso(s) médico(s) descrito(s) en el presente documento, estando los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) opcionalmente en forma de dicha composición farmacéutica, dicho medicamento o dicha forma de administración farmacéutica, en los que la enfermedad y/o el estado es alodinia y/o hiperalgesia.

La realización más preferida de la invención se refiere a derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) para el/los uso(s) médico(s) descrito(s) en el presente documento, estando los derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) opcionalmente en forma de dicha composición farmacéutica, dicho medicamento o dicha forma de administración farmacéutica, en los que la enfermedad y/o el estado es alodinia mecánica o térmica, preferentemente alodinia mecánica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a 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, para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se describió anteriormente y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar al sujeto.

Una realización preferida de la invención se refiere a un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se describió anteriormente y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar al sujeto.

La realización más preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de alodinia mecánica o térmica, preferentemente alodinia mecánica, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se describió anteriormente y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar al sujeto.

Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también pueden formularse en composiciones que pueden administrarse por vía oral que contienen uno o más portadores o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas para chupar, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, o formas en polvo seco adecuadas para su reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada.

Pueden prepararse composiciones orales sólidas (que se prefieren al igual que las líquidas) mediante procedimientos convencionales de combinación, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo por todas estas composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en húmedo o en seco y opcionalmente recubrirse de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico. Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos convencionales tales como los descritos o a los que se hace

referencia en las farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares.

5 Las formas orales líquidas para la administración también pueden contener determinados aditivos tales como edulcorantes, aromatizantes, conservantes y agentes emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para su administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o mediante un supositorio.

10 El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferentemente seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y pueden producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

15 El medicamento de la presente invención puede administrarse por ejemplo por vía parenteral en combinación con portadores líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones, en tales composiciones inyectables. Estos medicamentos pueden inyectarse por ejemplo por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa. Pueden prepararse composiciones orales sólidas (que se prefieren al igual que las líquidas) mediante procedimientos convencionales de combinación, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo por todas estas composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en húmedo o en seco y opcionalmente recubrirse de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico. Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos convencionales tales como los descritos o a los que se hace referencia en las farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares.

25 También pueden formularse medicamentos de acuerdo con la presente invención en composiciones que pueden administrarse por vía oral que contienen uno o más portadores o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener componentes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas para chupar, emulsiones, suspensiones, soluciones acuosas u oleosas, o formas en polvo seco adecuadas para su reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada. Las formas orales líquidas para administración también pueden contener determinados aditivos tales como edulcorantes, aromatizantes, conservantes y agentes emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para su administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria. Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o mediante un supositorio.

40 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que se basan en la especie respectiva u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferentemente en el intervalo de desde 1 hasta 2000, preferentemente de 1 a 1500, más preferentemente de 1 a 1000 miligramos de principio activo que va a administrarse durante una o varias tomas al día.

A continuación, se ilustra la presente invención con ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

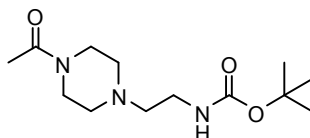
Ejemplos

45 Pueden prepararse compuestos que corresponden a realizaciones preferidas de acuerdo con la fórmula general (I) como sigue a continuación:

Preparación de compuestos de fórmula (Ia)

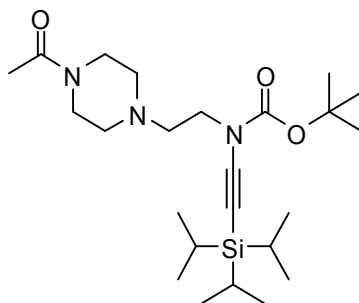
Ejemplo 1: Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona

50 **1. Síntesis de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo**



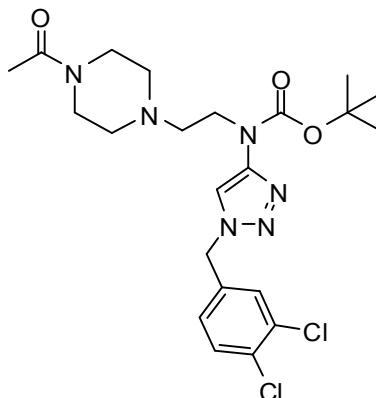
A una solución en agitación de 2-bromoetilcarbamato de *terc*-butilo (4,37 g, 19,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) se le añadió 1-(piperazin-1-il)etanona (5 g, 39,0 mmol), seguido de TEA (4,07 ml, 29,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. Después de enfriar de nuevo hasta ta, se detuvo la reacción con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo 5,39 g (cuant.) como un aceite de color rojo. Se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 3,68 - 3,48 (m, 4H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,56 - 2,37 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

2. Síntesis de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil((trisiopropilsilil)etnil)carbamato de *terc*-butilo



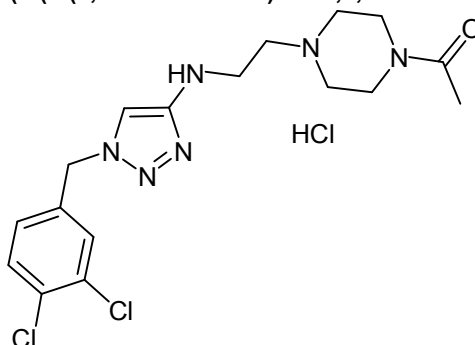
Se cargó un tubo Schlenk con 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (5,39 g, 19,9 mmol, 1 equiv.), CuSO₄·5H₂O (532 mg, 1,98 mmol, 0,1 equiv.), K₃PO₄ (8,43 g, 40 mmol, 2 equiv.) y 1,10-fenantrolina (715 mg, 4 mmol, 0,2 equiv.), se evacuó y se rellenó con argón. Después se añadió una solución de (bromoetnil)trisiopropilsilano (5,71 g, 21,8 mmol, 1,1 equiv.) disuelto en tolueno seco (80 ml) y se calentó la solución de reacción a 110 °C durante 2 días. Se retiró el disolvente a presión reducida y se llevó el producto en bruto a AcOEt y se repartió entre H₂O y AcOEt. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con AcOEt dos veces. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida después de la filtración. Se purificó el residuo mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/AcOEt hasta el 10 %) para dar 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil((trisiopropilsilil)etnil)carbamato de *terc*-butilo como un aceite de color amarillo (3,83 g, 43 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 3,69 - 3,50 (m, 4H), 3,44 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,60 - 2,38 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,23 - 0,92 (m, 21H).

3. Síntesis de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



Se enfrió una solución en agitación de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil(etnil)carbamato de *terc*-butilo (261 mg, 0,884 mmol) en THF seco (15 ml) hasta 0 °C en una atmósfera de argón, y se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF, 0,884 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. y adicionalmente a ta durante 10 min., después de lo cual se había completado la desprotección de TIPS tal como se valoró mediante CCF. En este momento se añadieron CuI (84,1 mg, 0,442 mmol) y 4-(azidometil)-1,2-diclorobenceno (214 mg, 1,06 mmol) seguido de DIPEA (151 μl, 0,884 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida y se llevó el producto en bruto a AcOEt. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado y se separaron las fases. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con AcOEt. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida después de la filtración. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combiflash (SiO₂, c-Hexano / AcOEt hasta el 40 %) para dar 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (323 mg, 73 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,28 - 4,10 (m, 2H), 3,74 - 3,33 (m, 4H), 2,88 - 2,41 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

4. Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona

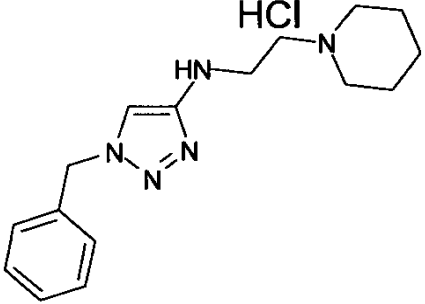
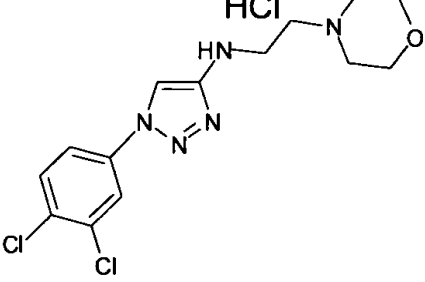
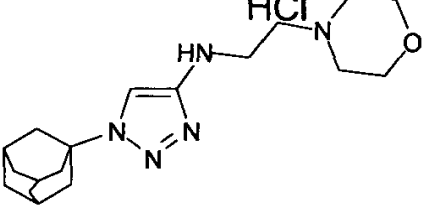
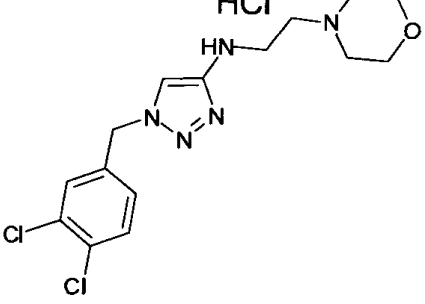


Se disolvió 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,503 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió gota a gota TFA (1 ml, 13,46 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta hasta que se había completado el procedimiento de desprotección tal como se valoró mediante CCF. Se inactivó la mezcla de reacción con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ dos veces. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona como aceite de color amarillo (184 mg, 92 %). Se disolvió este compuesto (184 mg, 0,463 mmol) en acetona (2 ml) y se añadió gota a gota una solución de HCl (2 M en éter, 254 µl, 0,509 mmol). Después de agitarse durante 30 min. a ta, se separó por filtración el sólido de color blanco formado y se secó a vacío para dar clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona (119 mg, 59 %) como sólido de color blanco. RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,11 - 3,22 (m, 8H), 3,59 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H).

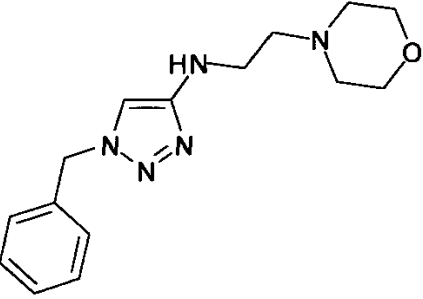
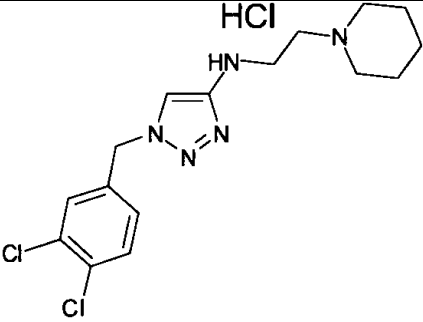
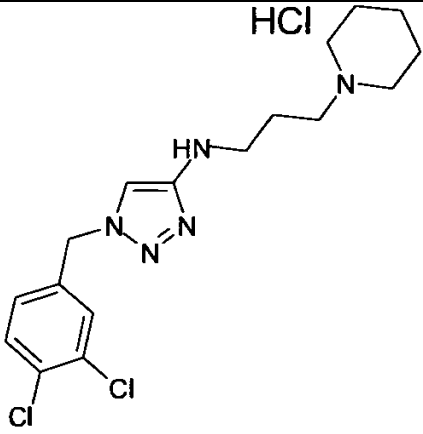
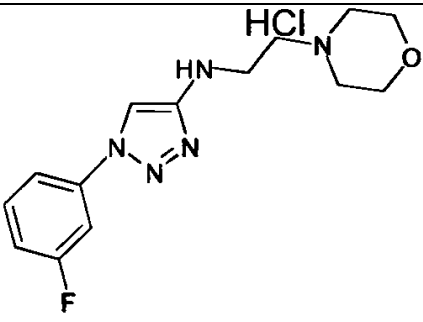
15 Se prepararon los ejemplos 2-51 siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1:

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
2		clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 11,62 (s a, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,74 - 3,56 (m, 2H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,43 - 2,20 (m, 2H), 2,00 - 1,77 (m, 3H), 1,58 - 1,33 (m, 1H).
3		clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 11,68 (s a, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 - 7,53 (m, 2H), 4,01 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 2H), 2,89 - 2,60 (m, 2H), 2,48 - 2,20 (m, 2H), 2,03 - 1,69 (m, 3H), 1,59 - 1,30 (m, 1H).

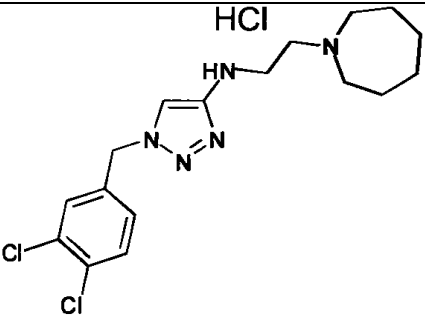
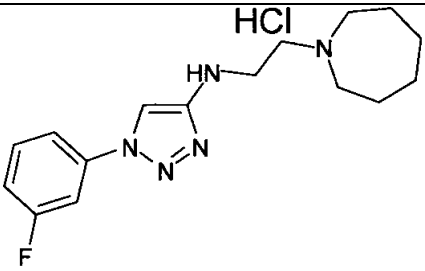
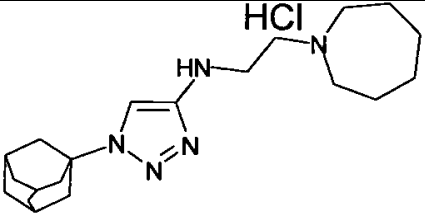
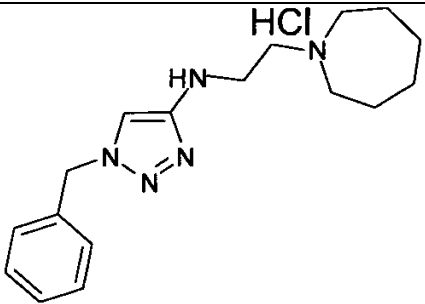
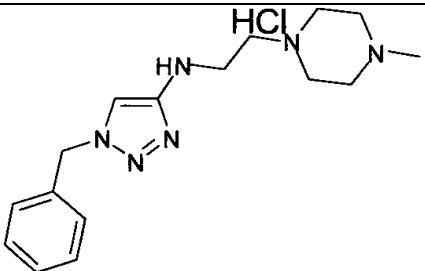
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
4		clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 11,53 (s a, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,68 - 3,52 (m, 2H), 3,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,66 (m, 3H), 1,54 - 1,14 (m, 1H).
5		clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinietil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H).
6		clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinietil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,36 (s, 1H), 4,45 - 4,13 (m, 2H), 4,11 - 3,96 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66 - 3,45 (m, 2H), 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,15 - 2,87 (m, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 6H), 1,87 - 1,63 (m, 6H).
7		clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(2-morfolinietil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,41 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H).

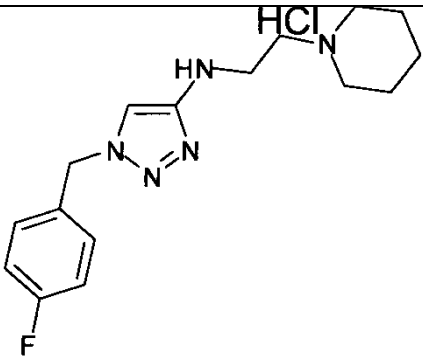
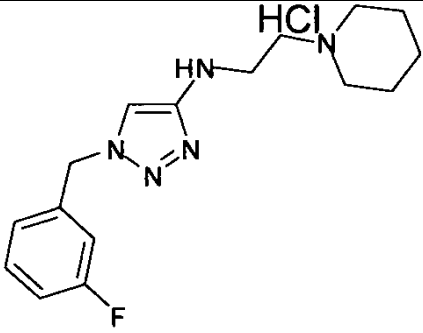
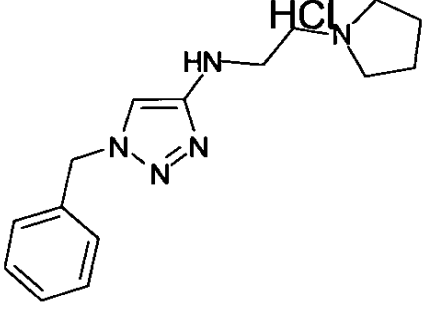
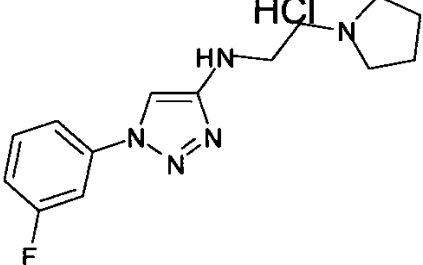
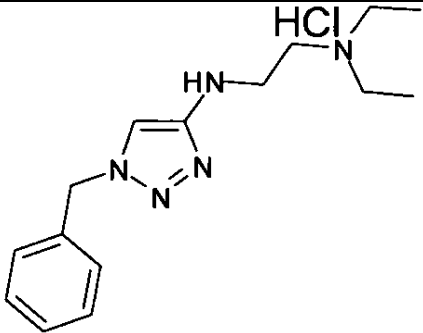
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
8	<p style="text-align: center;">HCl</p> 	clorhidrato de 1-bencil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,44 - 7,29 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,31 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 3,42 - 3,22 (m, 2H), 3,07 - 2,75 (m, 2H).
9	<p style="text-align: center;">HCl</p> 	clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 11,27 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,12 - 3,84 (m, 2H), 3,72 - 3,47 (m, 2H), 3,41 - 3,12 (m, 2H), 2,89 - 2,64 (m, 2H), 2,32 - 2,11 (m, 2H), 2,02 - 1,80 (m, 3H), 1,61 - 1,31 (m, 1H).
10	<p style="text-align: center;">HCl</p> 	clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,93 (td, J = 12,2, 3,2 Hz, 2H), 2,14 - 1,74 (m, 6H), 1,63 - 1,23 (m, 2H).
11	<p style="text-align: center;">HCl</p> 	clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,98 (s, 1H), 7,72 - 7,52 (m, 3H), 7,24 (tdd, J = 8,4, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 2H), 3,97 - 3,78 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 2H).

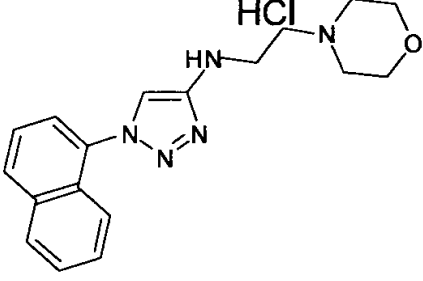
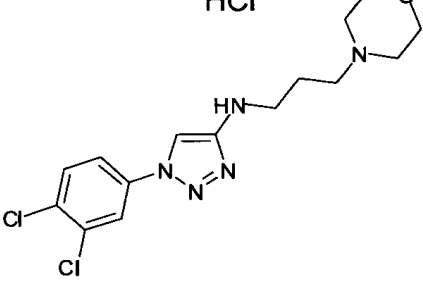
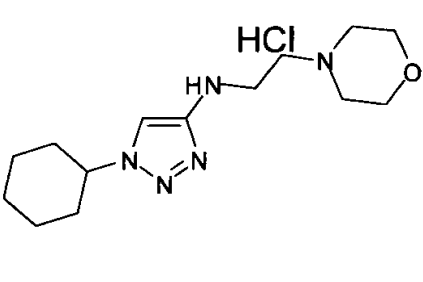
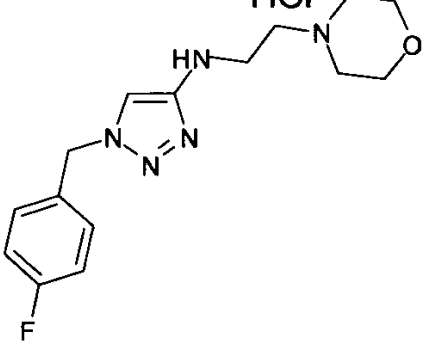
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
12		clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 4H), 3,39 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 4H), 1,85 - 1,67 (m, 4H).
13		clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 3H), 7,23 (td, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 4H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 4H), 1,86 - 1,68 (m, 4H).
14		clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,95 (s, 1H), 3,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 9H), 2,01 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,81 (m, 6H), 1,81 - 1,68 (m, 4H).
15		clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,46 - 7,31 (m, 6H), 5,51 (s, 2H), 3,54 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,38 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,35 - 3,17 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 4H), 1,85 - 1,66 (m, 4H).
16		clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,50 (s, 2H), 3,76 - 3,45 (m, 8H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,99 (s, 3H).

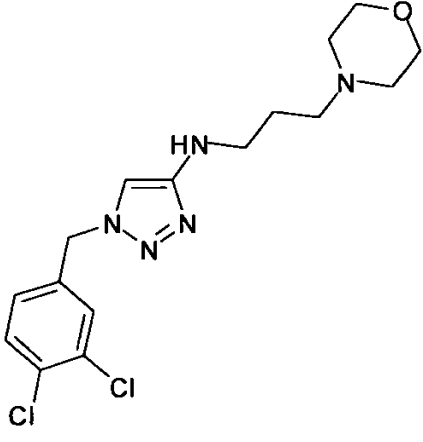
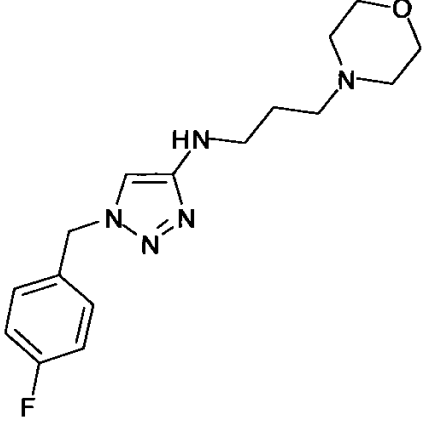
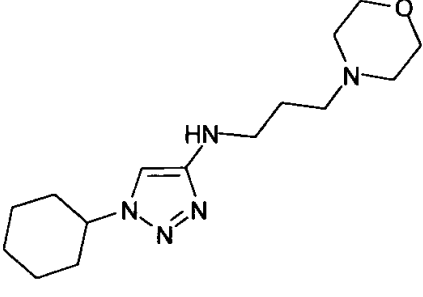
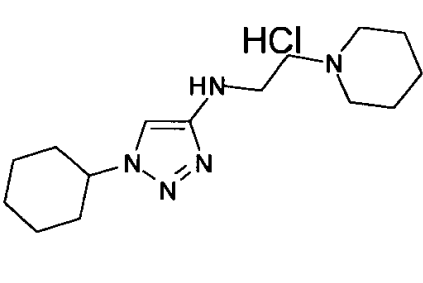
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
17		clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,57 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (td, J = 12,4, 3,2 Hz, 2H), 1,99 - 1,74 (m, 5H), 1,63 - 1,46 (m, 1H).
18		clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,40 (td, J = 8,0, 5,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (dt, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,00 (td, J = 12,3, 3,3 Hz, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 3H), 1,62 - 1,47 (m, 1H).
19		clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,80 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 5H), 5,62 (s, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 2H).
20		clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,91 (s, 1H), 7,72 - 7,51 (m, 3H), 7,22 (tdd, J = 8,5, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,27 - 3,09 (m, 2H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H).
21		clorhidrato de N1-(1-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,41 (s, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 5H), 5,50 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 4H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

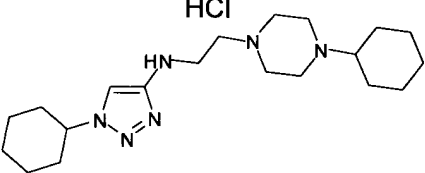
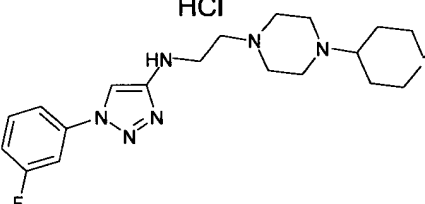
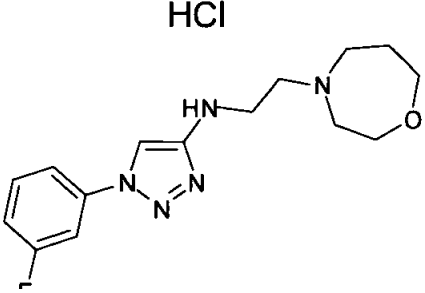
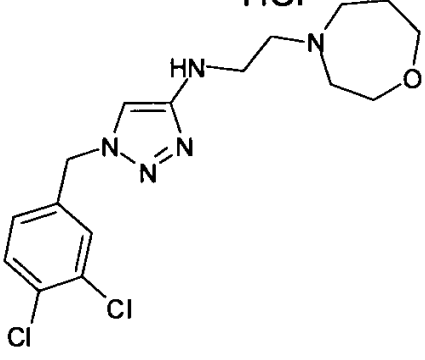
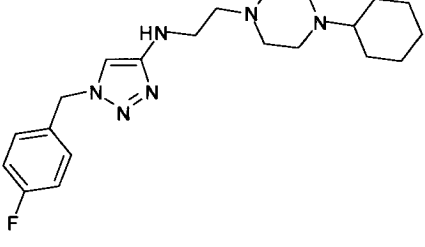
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
22		clorhidrato de N-(2-morfolinetil)-1-(naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 3H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H).
23		clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 13,2, 3,3 Hz, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 3,17 (td, J = 12,2, 3,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H).
24		clorhidrato de 1-(ciclohexil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,45 (s, 1H), 4,39 (tt, J = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 4,09 - 3,79 (m, 4H), 3,58 - 3,15 (m, 4H), 3,58 (dd, J = 6,3, 5,2 Hz, 2H), 3,41 (dd, J = 6,4, 5,2 Hz, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 3H), 1,50 (qt, J = 12,9, 3,4 Hz, 2H), 1,32 (qt, J = 12,7, 3,6 Hz, 1H).
25		clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,61 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H).

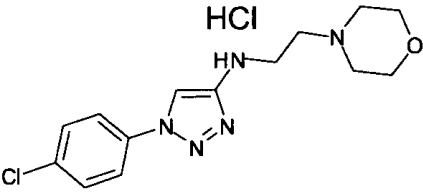
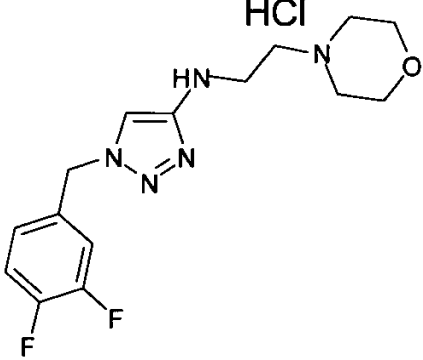
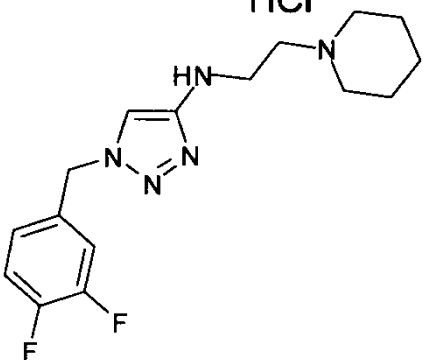
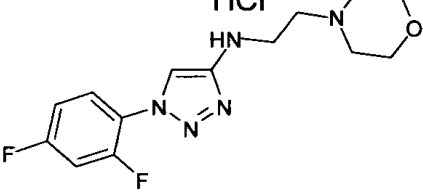
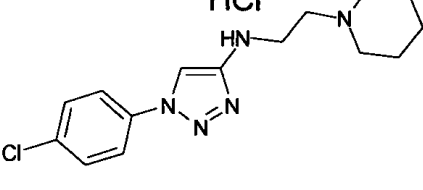
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
26		1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 4H), 3,13 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,51 - 2,39 (m, 6H), 1,85 - 1,70 (m, 2H).
27		1-(4-fluorobencil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58 (s, 6H), 1,84 (p, J = 6,6 Hz, 2H).
28		1-ciclohexil-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,24 (s, 1H), 4,33 (tt, J = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 4H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 6H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,69 (m, 5H), 1,49 (qt, J = 12,9, 3,4 Hz, 2H), 1,32 (qt, J = 12,9, 3,6 Hz, 1H).
29		clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,72 (s, 1H), 4,47 (tt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,02 (td, J = 12,5, 3,5 Hz, 2H), 2,18 (dd, J = 12,4, 3,9 Hz, 2H), 2,02 - 1,72 (m, 10H), 1,52 (qt, J = 12,9, 3,4 Hz, 3H), 1,34 (qt, J = 12,9, 3,7 Hz, 1H).

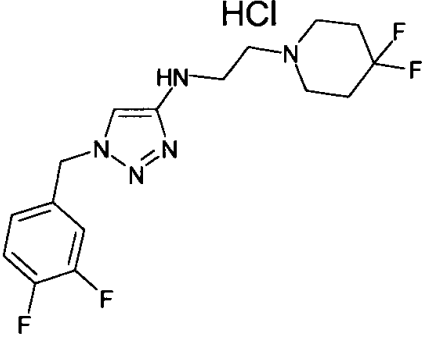
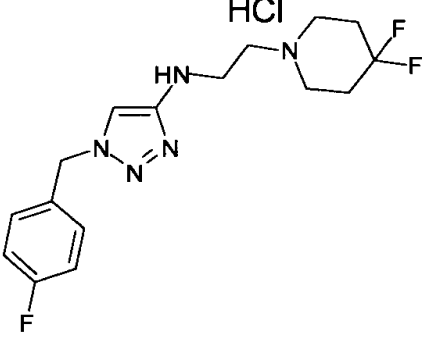
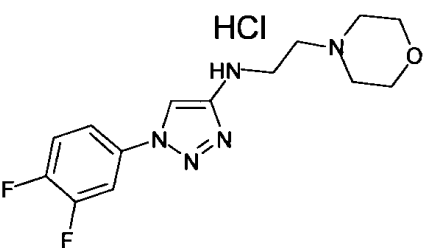
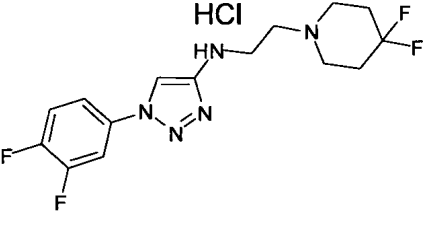
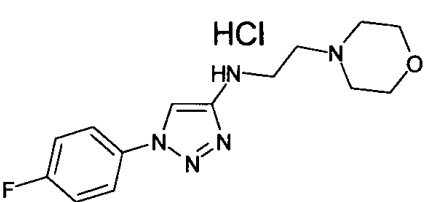
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
30		clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 4,40 (tt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 3,87 - 3,40 (m, 8H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 3,26 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 4H), 2,01 - 1,87 (m, 4H), 1,87 - 1,68 (m, 4H), 1,59 - 1,16 (m, 8H).
31		clorhidrato de N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,93 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,58 (td, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 7,22 (tdd, J = 8,5, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,70 (m, 4H), 3,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,41 (m, 4H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,34 (m, 4H), 1,24 (qt, J = 13,2, 3,7 Hz, 1H).
32		clorhidrato de N-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,92 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,58 (td, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 7,22 (tdd, J = 8,6, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,54 - 3,36 (m, 2H), 2,35 - 2,07 (m, 2H).
33		clorhidrato de N-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 2,30 - 2,09 (m, 2H).
34		N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,35 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 4H), 2,61 - 2,46 (m, 4H), 2,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,43 - 1,08 (m, 5H).

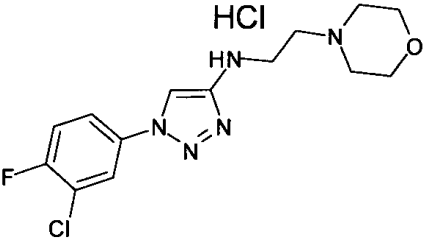
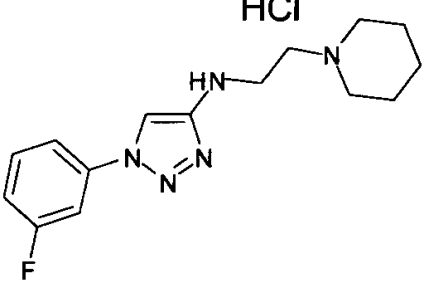
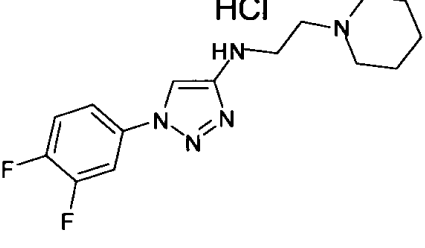
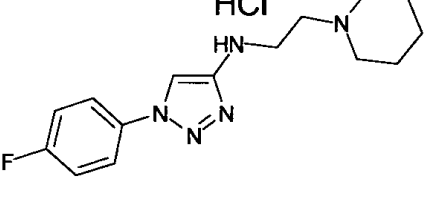
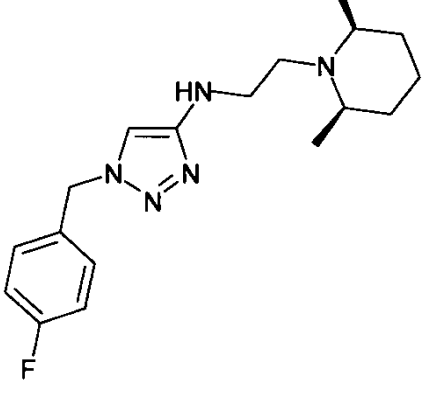
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
35		clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 2H).
36		clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,67 (s, 1H), 7,42 - 7,19 (m, 3H), 5,57 (s, 2H), 4,12 - 3,76 (m, 4H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H).
37		clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,43 (s, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 3,68 - 3,50 (m, 4H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 3,00 (td, J = 11,9, 3,0 Hz, 2H), 2,04 - 1,70 (m, 5H), 1,66 - 1,44 (m, 1H).
38		clorhidrato de 1-(2,4-difluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,91 - 7,76 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,94 - 3,77 (m, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 4H), 3,48 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 2H).
39		clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 4H), 3,38 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,04 (td, J = 11,9, 2,7 Hz, 2H), 2,04 - 1,72 (m, 5H), 1,66 - 1,48 (m, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
40		clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,64 (s, 1H), 7,42 - 7,17 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 - 3,38 (m, 4H), 3,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,60 - 2,23 (m, 4H).
41		clorhidrato de N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 - 3,40 (m, 4H), 3,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,53 - 2,30 (m, 4H).
42		clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,89 (s, 1H), 7,84 (ddd, J = 11,3, 6,9, 2,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,49 (dt, J = 10,1, 8,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 11,6 Hz, 2H).
43		clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,89 (s, 1H), 7,84 (ddd, J = 11,3, 6,9, 2,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,49 (dt, J = 10,1, 8,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,50 - 2,32 (m, 4H).
44		clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,88 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 11,9 Hz, 2H).

(continuación)

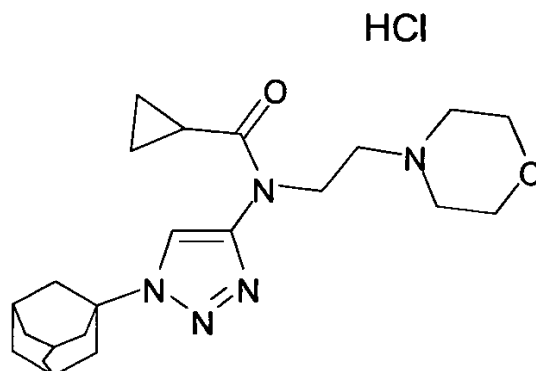
Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
45		clorhidrato de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,02 (dd, J = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (ddd, J = 9,0, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,26 (td, J = 13,1, 12,5, 3,4 Hz, 2H).
46		clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,93 (s, 1H), 7,72 - 7,50 (m, 3H), 7,23 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 4H), 3,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,04 (td, J = 12,3, 3,3 Hz, 2H), 2,08 - 1,72 (m, 5H), 1,58 (t, J = 12,7 Hz, 1H).
47		clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,93 (s, 1H), 7,86 (ddd, J = 11,2, 6,9, 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,50 (dt, J = 10,1, 8,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,58 (m, 4H), 3,39 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04 (td, J = 12,3, 3,5 Hz, 2H), 2,05 - 1,74 (m, 5H), 1,65 - 1,48 (m, 1H).
48		clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (DMSO) δ ppm: 10,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,60 - 3,37 (m, 4H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 3,05 - 2,80 (m, 2H), 1,99 - 1,58 (m, 5H), 1,52 - 1,22 (m, 1H).
49		N-(2-((2RS*,6SR*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,34 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,19 (dd, J = 8,7, 6,6 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 8,7, 6,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,49 (m, 2H), 1,77 - 1,17 (m, 6H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
50		1-(2,4-difluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,95 - 7,81 (m, 1H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 - 6,94 (m, 2H), 5,01 - 4,77 (m, 1H), 3,58 - 3,29 (m, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,73 - 2,44 (m, 4H), 1,91 - 1,62 (m, 5H), 1,60 - 1,37 (m, 1H).
51		clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,76 - 4,50 (m, 1H), 4,31 - 4,00 (m, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 2H), 3,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,30 - 3,00 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).

Preparación de compuestos de fórmula (Ib)

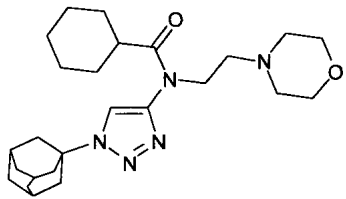
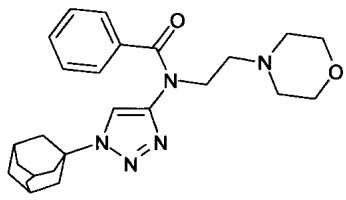
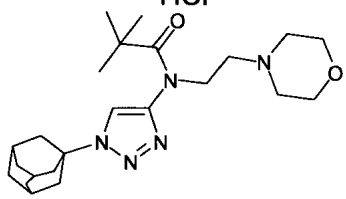
Ejemplo 52: Síntesis de clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)ciclopropanocarboxamida



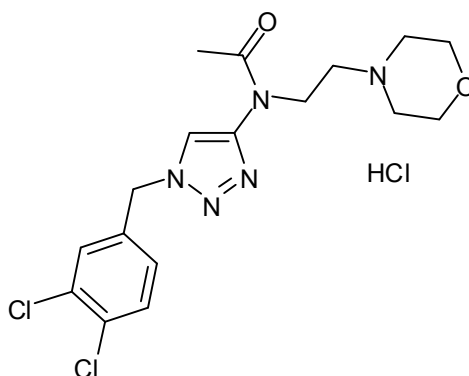
5

A una solución en agitación de 1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina (base del ejemplo 6) (100 mg, 0,302 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 ml) se le añadió DIPEA (77,5 µl, 0,453 mmol) en una atmósfera de argón. Después de 10 min. de agitación a ta, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (30,1 µl, 0,332 mmol), después de lo cual se dejó que la solución de reacción alcanzara ta y se agitó durante la noche. Después se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂, se lavó con HCl ac. al 3 % (tres veces), NaHCO₃ ac. saturado (tres veces) y finalmente con NaCl ac. saturado. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida después de la filtración para proporcionar N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)ciclopropanocarboxamida (101 mg, 83 %) como un aceite incoloro. Se separó el compuesto como sal de clorhidrato siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,33 (s, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 4H), 3,81 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 9H), 1,92 - 1,78 (m, 6H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 2H).

Se prepararon los ejemplos (53-55) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente:

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
53		clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)-ciclohexanocarboxamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,09 - 3,74 (m, 4H), 3,65 - 3,16 (m, 4H), 3,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,18 (tt, J = 11,8, 3,2 Hz, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 9H), 1,82 - 1,57 (m, 7H), 1,52 - 1,13 (m, 7H), 1,12 - 0,97 (m, 2H).
54		clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)-benzamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,21 - 7,94 (m, 1H), 7,62 - 7,21 (m, 5H), 4,42 - 4,26 (m, 2H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 3,95 - 3,80 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 2,23 - 2,12 (m, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 6H), 1,85 - 1,66 (m, 6H).
55		clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)-pivalamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,35 (s, 1H), 4,08 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,27 - 3,13 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 9H), 1,96 - 1,78 (m, 6H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 56: Síntesis de clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida



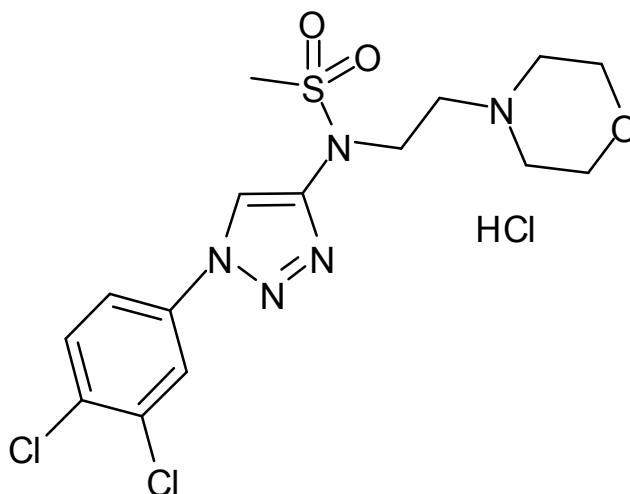
5 Se calentó una mezcla de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina (base del ejemplo 7) (70 mg, 0,196 mmol) y anhídrido acético (0,5 ml, exceso) usando calentamiento por microondas a 120 °C durante 10 min. Después de enfriar de nuevo hasta ta, se inactivó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con AcOEt dos veces. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida para dar N-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida como un aceite incoloro (60 mg, 76 %). Se separó el compuesto como sal de clorhidrato siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,26 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H).

15 Se prepararon los ejemplos 57-58 siguiendo el procedimiento de ejemplo 56:

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
57		clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)-acetamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,33 (s, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 4H), 3,85 (td, J = 13,5, 12,7, 2,1 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 12,3, 1,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (td, J = 12,2, 3,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 9H), 1,98 (s, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 6H).
58		clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)-acetamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

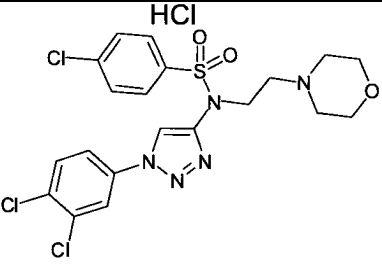
Preparación de compuestos de fórmula (Ic)

5 **Ejemplo 59:** Síntesis de clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)metanosulfonamida



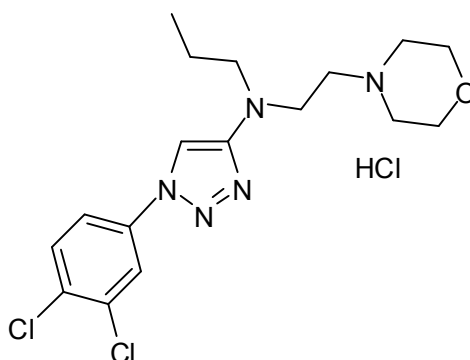
10 A una solución en agitación de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina (base de ejemplo 5) (100 mg, 0,292 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml), se le añadió DIPEA (110 μl, 0,643 mmol) en una atmósfera de argón y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. a ta. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (24,9 μl, 0,321 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta, después de lo cual se añadió un equivalente adicional de reactivos. Se agitó la reacción a ta hasta alcanzar la conversión total y se diluyó la mezcla resultante con CH₂Cl₂, se lavó con HCl ac. al 3% (tres veces) y con NaHCO₃ ac. saturado (tres veces) seguido de NaCl ac. saturado. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida para dar N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)metanosulfonamida (102 mg, 83%) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 4H).

Se preparó el ejemplo 60 siguiendo el procedimiento descrito anteriormente

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
60		clorhidrato de 4-cloro-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinil)-benceno-sulfonamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,77 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,98 - 3,79 (m, 2H), 3,74 - 3,53 (m, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H).

Preparación de compuesto de fórmula (Id)

Ejemplo 61: Síntesis de clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina

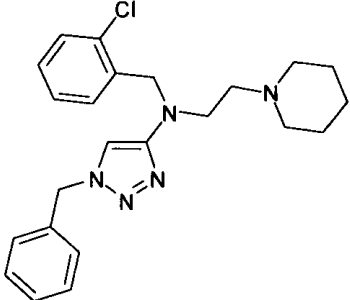


5

A una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina (base del ejemplo 5) (85 mg, 0,248 mmol) en DCE (2,5 ml) en un vial de microondas en atmósfera de argón, se le añadió propionaldehído (49 μl, 0,671 mmol) seguido de NaBH(OAc)₃ (105,2 mg, 0,487.). Se calentó la mezcla de reacción con radiación por microondas a 120 °C durante 10 min. Después de enfriar de nuevo hasta ta, se inactivó la mezcla de reacción con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con NaCl ac. saturado y se secaron sobre MgSO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida después de la filtración. Se purificó el residuo mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/AcOEt hasta el 100 %) para dar 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina (60,8 mg, 63 %) como un aceite de color rojo. Se preparó el compuesto como sal de clorhidrato siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 3,81 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 4H), 1,68 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

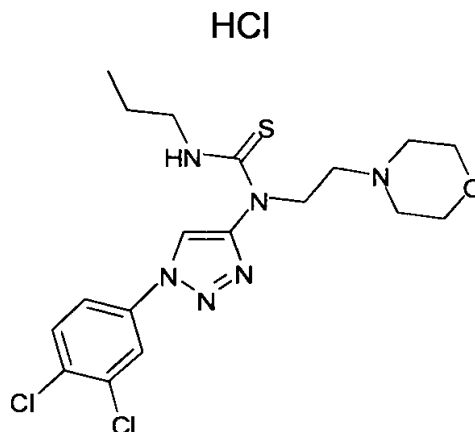
15

Se prepararon los ejemplos (62-67) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente:

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
62		1-bencil-N-(2-clorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,39 - 7,27 (m, 5H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,60 - 1,45 (m, 4H), 1,45 - 1,33 (m, 2H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre quím.	RMN ¹ H
63		1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 17,2, 9,3 Hz, 6H), 2,35 - 1,92 (m, 2H), 1,79 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 6H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
64	HCl 	clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-etil-N-(2-morfolinil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,64 (s, 1H), 4,17 - 3,76 (m, 4H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 - 3,45 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 - 3,16 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 9H), 1,92 - 1,77 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
65	HCl 	clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-morfolinil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,78 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
66	HCl 	clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,90 (s, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 4H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 6H), 2,37 - 2,19 (m, 9H), 2,00 - 1,76 (m, 6H), 1,63 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
67	HCl 	clorhidrato de N-(4-clorobencil)-1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,71 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,10 - 3,79 (m, 4H), 3,71 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 - 3,03 (m, 4H), 2,34 - 2,15 (m, 9H), 1,93 - 1,75 (m, 6H).

Preparación de compuestos de fórmula (Ie)**Ejemplo 68: Síntesis de clorhidrato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-morfolinetil)-3-propiltiurea**

- 5 A una solución en agitación de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina (base del ejemplo 5) (100 mg, 0,292 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (8 ml), se le añadió TEA (130 µl, 0,936 mmol, 3,2 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 min. a ta. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió 1-isotiocianatopropano (79,8 µl, 0,760 mmol, 2,6 equiv.), después de lo cual se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se calentó lentamente hasta 50 °C durante 16 h. Después de enfriar de nuevo hasta ta, se diluyó la mezcla resultante con CH₂Cl₂, se lavó con HCl ac. al 3 % (tres veces) y con NaHCO₃ ac. saturado (tres veces) seguido de NaCl ac. saturado. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-morfolinetil)-3-propiltiurea como un aceite de color naranja/rojo (83 mg, 64 %). Se preparó el compuesto como sal de clorhidrato siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,81 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,73 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 4H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 1,62 (h, J = 7,5 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Algunos compuestos representativos de la invención se someten a prueba para determinar su actividad como inhibidores sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguen los siguientes protocolos:

20 Sigma-1

La preparación de membrana cerebral y los ensayos de unión para el receptor sigma-1 se realizan tal como se describe (DeHaven-Hudkins y col., 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizan cerebros de cobaya en 10 vols. (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un instrumento Kinematica Politron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifuga el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4 °C y se recogen los sobrenadantes y se centrifugan otra vez a 48000 g durante 15 min. a 4 °C. Se volvió a suspender el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min., y se centrifuga a 48000 g durante 20 min. a 4 °C. A continuación, se volvió a suspender el sedimento en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacena en hielo hasta su uso.

30 Cada tubo de ensayo contiene 10 µl de [³H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 µl de la suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. Se define la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 µM. Se incuban todos los tubos a 37 °C durante 150 min. antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher and Schuell GF 3362 [empapados previamente en una solución de polietilimina al 0,5 por ciento durante al menos 1 h]. Después se lavan los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Después de la adición de cóctel de centelleo, se dejan equilibrar las muestras durante la noche. Se determina la cantidad de radioactividad de unión mediante espectrometría de centelleo líquida usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinan las concentraciones de proteína mediante el procedimiento de Lowry y col. (1951).

Sigma-2

40 Se realizan estudios de unión para el receptor sigma-2 tal como se describe (Radesca y col., 1991) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizan cerebros de ratones deficientes para receptor sigma tipo I (sigma-1) en un volumen de 10 mUg de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM helado, pH 7,4, que contiene sacarosa 320 mM (tampón Tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 carreras a 500 r.p.m.). Después se centrifugan

los homogeneizados a 1000 g durante 10 min. a 4 °C, y se guardan los sobrenadantes. Se vuelven a suspender los sedimentos mediante agitación con vórtex en 2 mUg de tampón Tris-sacarosa helado y se centrifugan otra vez a 1000 g durante 10 min. Se centrifugan los sobrenadantes de 1000 g combinados a 31000 g durante 15 min. a 4 °C. Se vuelven a suspender los sedimentos mediante agitación con vórtex en 3 mUg de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, y se mantiene la suspensión a 25 °C durante 15 min. Después de la centrifugación a 31000 g durante 15 min., se vuelven a suspender los sedimentos mediante homogenización suave con un instrumento Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 mUg en Tris-HCl 10 mM pH 7,4.

Los tubos de ensayo contienen 10 µl de [³H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 µl de la suspensión de tejido (5,3 mUg en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. Se define la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 µM. Se incuban todos los tubos a 25 °C durante 120 min. antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher and Schuell GF 3362 [empapados previamente en una solución de polietilenimina al 0,5 por ciento durante al menos 1 h]. Se lavan los filtros tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Después de la adición de cóctel de centelleo, se dejan equilibrar las muestras durante la noche. Se determina la cantidad de radioactividad de unión mediante espectrometría de centelleo líquida usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinan las concentraciones de proteína mediante el procedimiento de Lowry y col. (1951).

Estudios farmacológicos

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

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

Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

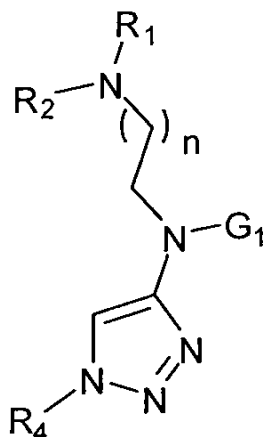
Ejemplo	Ki (σ_1) [nM]
2	4,8
3	31,1
4	48,5
5	45,8
6	97,4
7	61,1
9	10,3
10	34,8
12	8,7
13	11,7
14	10,8
15	23,3

(continuación)

Ejemplo	Ki (σ1) [nM]
17	51,7
18	35,4
19	214,4
20	34,6
23	194,0
29	68,7
30	62,5
31	56,4
32	36,3
33	13,4
34	132,6
37	32,7
39	61,5
40	45,5
41	105,1
43	70,2
46	57,7
47	31,4
48	143,8
49	99,4
50	273,4
51	274,9
57	71,5
63	42,5
64	110,7
65	216,2
68	240,6

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I):



I

(I)

en la que:

- 5 **G₁** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo $-(C=O)-R_5$; un grupo $-(SO)_2-R_6$; un grupo $-C=Z-NH-R_8$;
- 10 **R₁** y **R₂**, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;
- o
- 15 **R₁** y **R₂** forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo al menos monocíclico, sustituido o no sustituido, que contiene al menos un heteroátomo que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido;
- 20 **R₄** se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;
- 25 **R₅** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;
- 30 **R₆** se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;
- 35 **Z** se selecciona entre S u O;
- 40 **R₈** es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

n es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

2. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

G₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido; un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₈; y en los que **R**₅, **R**₆, **Z** y **R**₈ son como se han definido en la reivindicación 1,

3. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2,

en los que

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

Z se selecciona entre S u O;

en los que **R**₈ es un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o en los que

G₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido; un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₈; y

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo sustituido o no sustituido; un grupo *tert*-butilo sustituido o no sustituido; un grupo ciclopropano sustituido o no sustituido; un grupo ciclohexilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

Z se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

4. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R₁ y **R**₂, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R₁ y **R**₂ forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅-C₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆;

5. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo tiene al menos seis miembros y puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno.

6. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo sustituido o no sustituido; un grupo

adamantilo sustituido o no sustituido; un grupo fenilo sustituido o no sustituido; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo naftaleno sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro.

5 7. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que

n es 1 o 2.

8. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que

10 **G**₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido; un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₈;

R₁ y **R**₂, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

o

15 **R**₁ y **R**₂ forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo C₅₋₇ que contiene al menos un heteroátomo, monocíclico, sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado con un sistema de anillos mono o policíclico, sustituido o no sustituido; en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en N, S, O; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, halógeno, cicloalquilo C₃₋₆;

20 **R**₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo tiene al menos seis miembros y puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo tiene al menos seis miembros y/o está condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; estando el grupo heterociclilo y/o el sistema de anillos mono o policíclico sustituidos o no sustituidos; en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno;

30 **R**₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

35 **R**₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo de al menos seis miembros, sustituido o no sustituido;

Z se selecciona entre S u O;

en los que **R**₈ es un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

9. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que

40 **G**₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un grupo etilo; un grupo propilo; un grupo bencilo sustituido o no sustituido; un grupo -(C=O)-R₅; un grupo -(SO)₂-R₆; un grupo -C=Z-NH-R₈; en los que los sustituyentes se seleccionan entre cloro;

R₁ y **R**₂, son un grupo etilo;

o

45 **R**₁ y **R**₂ forman junto con el átomo de nitrógeno de puente al que están unidos un grupo heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo pirrolidina, un grupo piperazina, un grupo piperidina, un grupo morfolina, un grupo azepano, un grupo oxazepano; estando el grupo heterociclilo sustituido o no sustituido; en los que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etanona, un flúor, un cloro o un grupo ciclohexilo;

50 **R**₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo ciclohexilo; un grupo adamantilo; un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, un grupo naftaleno; en los que los sustituyentes se seleccionan entre flúor y cloro;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo *tert*-butilo; un grupo ciclopropano; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo;

55 **R**₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo fenilo sustituido; en el que el sustituyente es cloro;

Z es S;

R₈ es propilo;

n es 1 o 2.

60 10. Compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto se selecciona entre

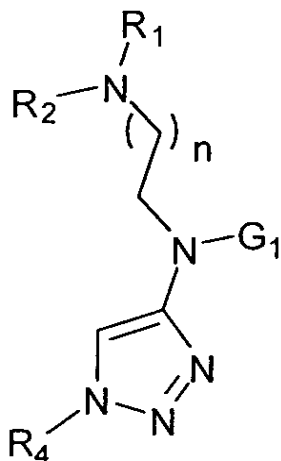
el grupo que consiste en

- [1] clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- [2] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [3] clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 5 [4] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [5] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [6] clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [7] clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [8] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 10 [9] clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [10] clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [11] clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [12] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [13] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 15 [14] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [15] clorhidrato de N-(2-(azepan-1-il)etil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [16] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [17] clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [18] clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 20 [19] clorhidrato de 1-bencil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [20] clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [21] clorhidrato de N1-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N2,N2-dietiletano-1,2-diamina
- [22] clorhidrato de N-(2-morfolinetil)-1-(naftalen-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [23] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 25 [24] clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [25] clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [26] 1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [27] 1-(4-fluorobencil)-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [28] 1-ciclohexil-N-(3-morfolinpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 30 [29] clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [30] clorhidrato de 1-ciclohexil-N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [31] clorhidrato de N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [32] clorhidrato de N-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [33] clorhidrato de N-(2-(1,4-oxazepan-4-il)etil)-1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 35 [34] N-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [35] clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [36] clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [37] clorhidrato de 1-(3,4-difluorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [38] clorhidrato de 1-(2,4-difluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 40 [39] clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [40] clorhidrato de N-(2-(1,4-difluorobencil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [41] clorhidrato de N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [42] clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [43] clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 45 [44] clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [45] clorhidrato de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [46] clorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [47] clorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [48] clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 50 [49] N-(2-((2RS*,6SR*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)etil)-1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [50] 1-(2,4-difluorofenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [51] clorhidrato de 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- [52] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)ciclopropano-carboxamida
- [53] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)ciclohexanocarboxamida
- 55 [54] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)benzamida
- [55] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)pivalamida
- [56] clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida
- [57] clorhidrato de N-(1-(1-adamantil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida
- [58] clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)acetamida
- 60 [59] clorhidrato de N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)metanosulfonamida
- [60] clorhidrato de 4-cloro-N-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-morfolinetil)bencenosulfonamida
- [61] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-(2-morfolinetil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [62] 1-bencil-N-(2-clorobencil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [63] 1-(3,4-diclorobencil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- 65 [64] clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-etil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina

- [65] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [66] clorhidrato de 1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinetil)-N-propil-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [67] clorhidrato de N-(4-clorobencil)-1-(1-adamantil)-N-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-amina
- [68] clorhidrato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-morfolinetil)-3-propiltiurea

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

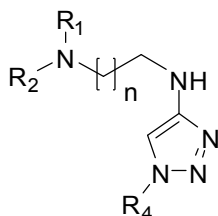
11. Procedimiento de producción de derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I):



I

en la que R₁, R₂, R₄ y G₁ son como se definen en la reivindicación 1;

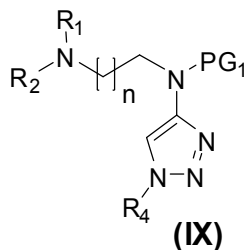
que comprende la producción de un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

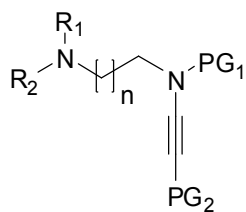
10

que comprende la N-desprotección de un compuesto de fórmula general (IX):



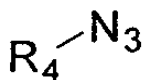
(IX)

y en la que se preparan compuestos de fórmula (IX) a partir de compuestos de fórmula (VII)



(VII)

mediante PG₂-desprotección y posterior reacción con azidas orgánicas de fórmula (VIII):

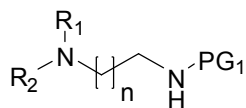


(VIII)

5 en el que, la PG₂-desprotección de compuestos de fórmula (VII) puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente aprótico, tal como THF, con un reactivo apropiado, tal como TBAF, y

en la que la posterior reacción de cicloadición se lleva a cabo opcionalmente *in situ* mediante la adición de cantidades catalíticas de una sal de Cu(I), y un exceso de una base, preferentemente una amina terciaria tal como DIPEA,

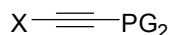
en el que las azidas orgánicas de fórmula (VIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III):



(III)

10

mediante reacción con compuestos de fórmula (VI):

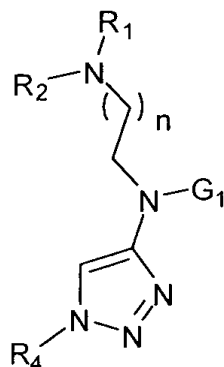


(VI)

en el que la reacción comprende alquiniación catalizada por cobre.

15 12. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o solvatos de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I):



I

(I)

en la que:

G₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo carbonilo sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo $-(C=O)-R_5$; un grupo $-(SO)_2-R_6$; un grupo $-C=Z-NH-R_8$;

R₁ y **R**₂, idénticos o diferentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo carbonilo sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno; un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo carbonilo sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-arilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico; un grupo alquil-heterociclilo ramificado o no ramificado, saturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un grupo arilo sustituido o no sustituido que está opcionalmente condensado a otros sistemas de anillos mono o policíclicos, sustituidos o no sustituidos; un grupo alquil-cicloalquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido en el que el grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y/o condensado con un sistema de anillos mono o policíclico;

Z se selecciona entre S u O;

R₈ es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

n es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente como uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o como una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos;

para su uso como un medicamento.

14. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por receptores sigma.

5 15. Derivados de 1,2,3-triazol-4-amina de fórmula general (I), para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en los trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a 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; 10 inflamación o enfermedades autoinmunitarias, para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.