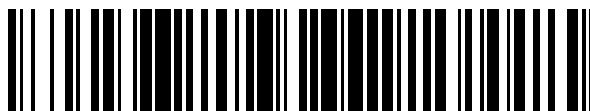


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 898**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2015 PCT/EP2015/065063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001345**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2015 E 15733736 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3164403**

54 Título: **Compuestos triazólicos tricíclicos**

30 Prioridad:

**02.07.2014 EP 14382254**

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

**29.01.2019**

73 Titular/es:

**STEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)  
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta  
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CUEVAS-CORDOBÉS, FÉLIX y  
PERICÁS-BRONDO, MIGUEL, ANGEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 697 898 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos triazólicos tricíclicos

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha estado contribuida en gran medida en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma ( $\sigma$ ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardíacos de los opioides. A partir de estudios sobre la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado evidencias de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos de movimiento tales como la distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas a la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. y col, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado de que el ligando del receptor 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 a sigma tienen una afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)-SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)-pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

20 “El/los receptor/receptores sigma” como se usa en la presente solicitud es/son bien conocidos y se definen usando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente del opioide, NMDA, dopaminérgico y otras familias de receptores hormonales o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle y col. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

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

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

40 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes en una nueva vía de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta vía parece que consiste en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, situadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplásmico y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio de estos orgánulos. Se pueden usar las señales de calcio en la ruta de señalización para células normales y/o en inducción de apoptosis.

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

50 Por tanto, los agonistas de receptores sigma-2 pueden usarse como agentes antineoplásicos a dosis que inducen apoptosis o a dosis sub-tóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para invertir la resistencia al fármaco, permitiendo de este modo el uso de menores dosis del agente antineoplásico y reduciendo considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha descubierto que los antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia tardía que aparece en pacientes

debido a un tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Parece que los receptores sigma-2 también desempeñan un papel en determinados trastornos degenerativos en los que podría ser útil el bloqueo de estos receptores.

5 No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona sea uno de ellos. Los posibles efectos de los fármacos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función receptora de glutamato, respuesta de los neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. y col. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios ha dado a entender que los sitios de unión a sigma (receptores) son elementos plasmalemales de la cascada de transducción de señales. Los fármacos notificados como ligandos de sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. y col. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la probabilidad de que pueda servir como enlace entre los tres sistemas.

En vista de las potenciales aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha destinado un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Por lo tanto, la técnica anterior desvela diferentes ligandos de receptores sigma.

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

También se desvelaron derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados de pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica sobre los receptores sigma.

20 El documento WO2009/071657 desvela algunos compuestos triazólicos tricíclicos aunque estructuralmente diferentes a los de la actual invención con actividad hacia los receptores sigma.

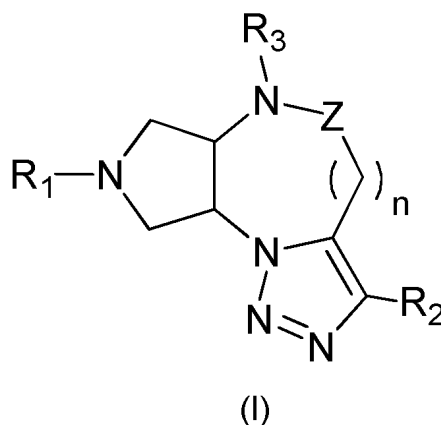
No obstante, aún existe una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidad de fármaco", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración,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

25 Sorprendentemente, los autores de la presente invención han observado que los nuevos compuestos triazólicos tricíclicos con fórmula general (I) muestran una afinidad por el receptor sigma que varía de buena a excelente. Por lo 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 los receptores sigma.

### 30 Sumario de la invención

La presente invención desvela compuestos novedosos con gran afinidad para los receptores sigma y que tienen una alta solubilidad en un medio fisiológico que puede usarse para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con sigma.

35 Específicamente, es un objetivo de la presente invención los compuestos triazólicos tricíclicos novedosos de fórmula general (I):



en la que

40  $R_1$  es un H; un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un cicloalquilo  $C_{3-9}$  opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que

tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, siendo el grupo heteroarilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**R<sub>2</sub>** es un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**R<sub>3</sub>** es un H; un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>-alquilo, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; un grupo -COR<sub>6</sub>; un grupo -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>,

**R<sub>4</sub>** es H o un alquilo C<sub>1-6</sub>;

**R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>** son un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>** independientemente representan un H, un alquilo C<sub>1-6</sub>; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**Z** es CH<sub>2</sub> o C=O y

**n** es 0 o 1

**m** es 0, 1 o 2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

También es un objetivo de la invención diferentes procedimientos de preparación de compuestos de fórmula (I).

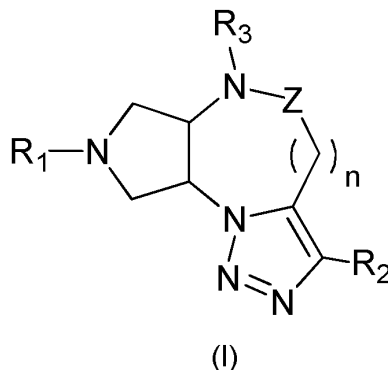
Otro objeto de la invención se refiere al uso de dichos compuestos de fórmula general I para su uso en el tratamiento o ña profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma, en especial enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para las que los compuestos de la invención son eficaces, pueden citarse diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes. En especial, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y la profilaxis de dolor, en especial dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

También es un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adaptarse para administrarse por cualquier vía de administración, sea oral o parenteral, tales como vía pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse para una aplicación tópica o sistémica, en particular para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral

o parenteral.

### Descripción detallada de la invención

En primer lugar la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



5 en la que

**R<sub>1</sub>** es un H; un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un cicloalquilo C<sub>3-9</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un -(C(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, siendo el grupo heteroarilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**R<sub>2</sub>** es un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**R<sub>3</sub>** es un H; un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>-alquilo, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; un grupo -COR<sub>6</sub>; un grupo -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

**R<sub>4</sub>** es H o un alquilo C<sub>1-6</sub>;

**R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>** son un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>** independientemente representan un H, un alquilo C<sub>1-6</sub>; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;

**Z** es CH<sub>2</sub> o C=O y

**n** es 0 o 1;

**m** es 0, 1 o 2;

o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 A menos que se establezca de otro modo, los compuestos de la invención también pretenden incluir formas isotópicamente marcadas, es decir, compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por un carbono enriquecido <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido <sup>15</sup>N están dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere decir, entre otros, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir ningún material considerado tóxico en niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacéutica están preferentemente por encima del 50 %, más preferentemente por encima del 70 %, lo más preferentemente por encima del 90 %. En una realización preferente está por encima del 95 % del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

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

20 “Halógeno” o “halo” como se refiere en la presente invención representa flúor, cloro, bromo o yodo.

“Alquilo C<sub>1-6</sub>”, como se refiere en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos. Alquilo C<sub>1-6</sub> como se expresa en la presente invención quiere decir un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los radicales alquilo preferentes de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se restringen a, metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo. Los radicales alquilo, como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos por sustituyentes independientemente seleccionados de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo.

30 “Cicloalquilo C<sub>3-9</sub>” como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que tienen de 3 a 9 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente insustituidos, mono o polisustituidos. Los ejemplos para el radical cicloalquilo incluyen preferentemente pero no se restringen a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, noradamantilo. Los radicales cicloalquilo, como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos por sustituyentes opcionalmente seleccionados de un halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo.

40 “Heterocicloalquilo” como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que pueden estar opcionalmente insustituidos, mono o polisustituidos y que tienen al menos un heteroátomo en su estructura seleccionado de N, O o S. Los ejemplos para el radical heterocicloalquilo incluyen preferentemente, pero no se restringen a, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano o diazepano. Los radicales heterocicloalquilo, como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos por sustituyentes opcionalmente seleccionados de un halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo. Más preferentemente, heterocicloalquilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillo de 5 o 6 miembros al menos opcionalmente monosustituidos.

50 “Ariilo” como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir sistemas de anillo con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso solo en uno de los anillos. Estos radicales ariilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos por sustituyentes independientemente seleccionados de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> o un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferentes de radicales ariilo incluyen, pero no se restringen a, radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo, indanilo o antracenoilo, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, si no se define de otro modo. Más preferentemente, ariilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillo de 5 o 6 miembros al menos opcionalmente monosustituidos.

55 “Heteroarilo” como se refiere en la presente invención, se entiende que quiere decir sistemas de anillo heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno u oxígeno y pueden estar mono o polisustituidos por sustituyentes independientemente seleccionados de un halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo

hidroxilo. Los ejemplos preferentes de heteroarilos incluyen, pero no se restringen a, furano, benzofurano, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, triazol, pirazol, isoxazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, benzimidazol, carbazol y quinazolina. Más preferentemente, heteroarilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillo de 5 o 6 miembros al menos opcionalmente monosustituídos.

El término “condensado” de acuerdo con la presente invención quiere decir que un anillo o sistema de anillo esta unido a otro anillo o sistema de anillo, de este modo los términos “anillado” o “en anillo” también se usan por aquellos expertos en la materia para designar este tipo de unión.

La expresión “sistema de anillo” de acuerdo con la presente invención se refiere a sistemas de anillo que comprenden sistemas de anillo carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están al menos opcionalmente monosustituídos. Dichos sistemas de anillo se pueden condensar a otros sistemas de anillo carbocíclico tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

El término “sal” debe entenderse como que quiere decir cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que éste adquiere una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Por esto también debe entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados por medio de interacciones iónicas. En particular, la definición incluye sales fisiológicamente aceptables, este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables”.

La expresión “sales farmacológicamente aceptables” en el contexto de la presente invención quiere decir cualquier sal que se tolere fisiológicamente (lo que quiere decir normalmente que no sea tóxica, en particular como resultado del contraión) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, en particular aplicada o usada en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención - normalmente un ácido (desprotonado) - tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferentemente inorgánico, en particular cuando se usa sobre seres humanos y/o mamíferos. Las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos son particularmente preferentes, así como las formadas con cationes de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ). Las sales preferentes son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención - normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno - tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, en particular cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de la presente invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados - en particular cuando se usa sobre seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato” debe entenderse como que quiere decir cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto se haya unido por medio de una unión no covalente a otra molécula (lo más probable un disolvente polar) en especial incluyendo hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

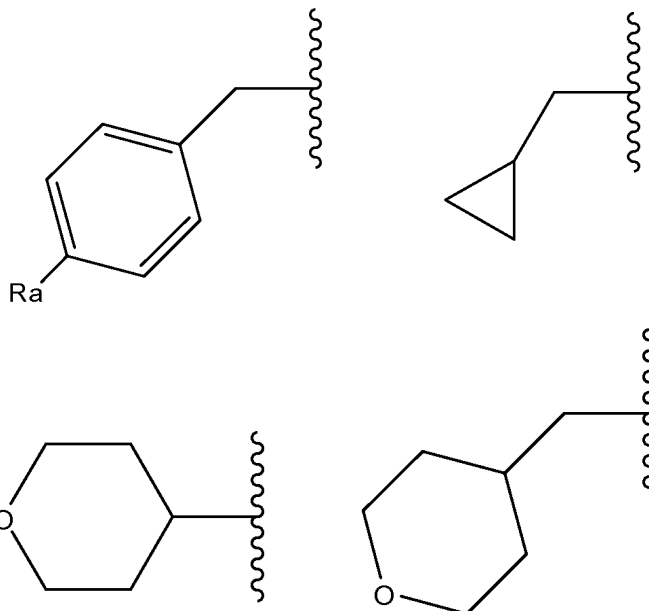
El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y engloba los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Dichos derivados se podría producir fácilmente por los expertos en la materia, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfatos, ésteres de sulfonatos de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de profármaco de un compuesto activo dado son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen y col. “Textbook of Drug design and Discovery” Taylor y Francis (abril 2002).

Los profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a las especies originales.

En una realización particular y preferente de la invención  $R_1$  es un H; un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un  $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un  $-(C(R_4)_2)_m$ -arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo en el que **R<sub>4</sub>** y **m** son como se expresan anteriormente para la fórmula (I).

En una realización aún más particular y preferente, **R<sub>1</sub>** es H, un alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo seleccionado de:



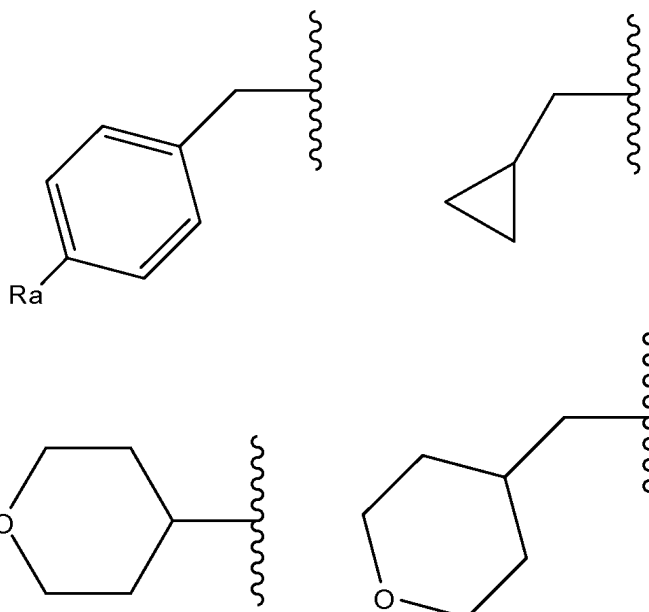
5

en el que **R<sub>a</sub>** representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, o un trihaloalquilo.

En otra realización particular de la invención, **R<sub>2</sub>** es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno.

10 En otra realización particular de la invención **R<sub>3</sub>** es un H; un alquilo C<sub>1-6</sub>; -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub>; un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; un grupo -COR<sub>6</sub>; o un grupo -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; en el que **R<sub>4</sub>** y **m** son como se define en la reivindicación 1 y **R<sub>5</sub>**, **R<sub>6</sub>** y **R<sub>7</sub>** son alquilo C<sub>1-6</sub>.

La realización más preferente de la invención es la de los compuestos de fórmula general I en la que **R<sub>1</sub>** es H, un alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo seleccionado de:



15

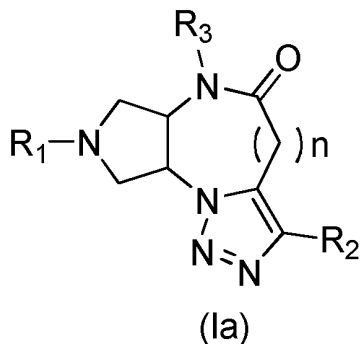
en el que **R<sub>a</sub>** representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, o un trihaloalquilo;

**R<sub>2</sub>** es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno; y



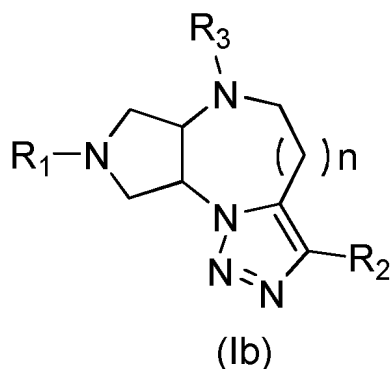
$R_3$  es un H; un alquilo  $C_{1-6}$ ;  $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-9}$ ; un grupo  $-SO_2R_5$ ; un grupo  $-COR_6$ ; o un grupo  $-CO_2R_7$ ; en el que  $R_4$  y  $m$  son como se expresan anteriormente para la fórmula (I) y  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son alquilo  $C_{1-6}$ .

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



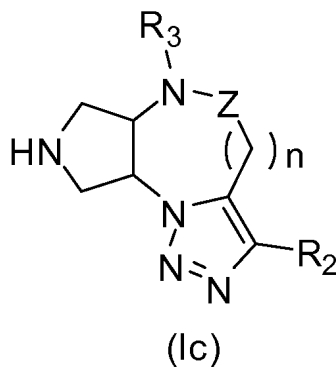
5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tienen los mismos significados como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).  
o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



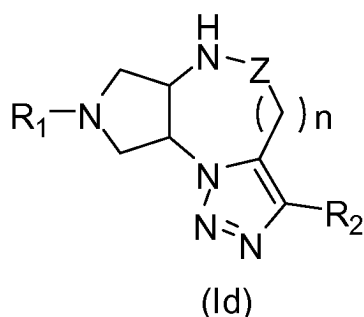
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tienen los mismos significados como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).  
o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización específica de la invención es en la que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención representan un compuesto con la fórmula general (Ic):



en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  y  $n$  tiene los mismos significados como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

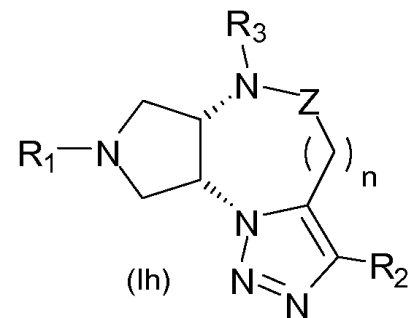
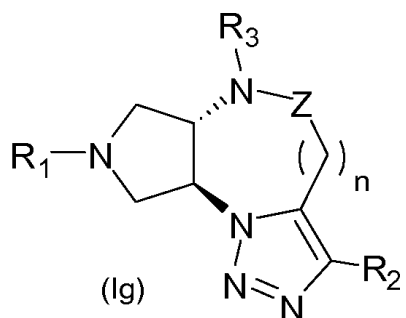
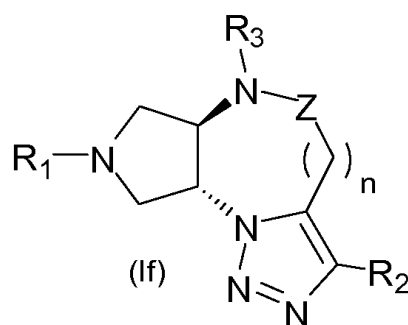
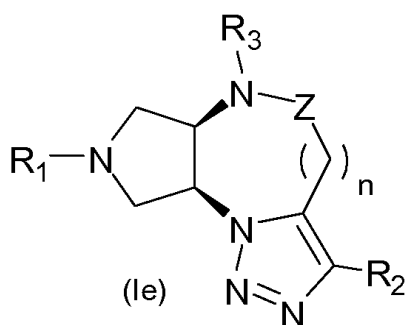
20 Otra realización específica de la invención es en la que los compuestos triazólicos tricíclicos de la invención representan un compuesto con la fórmula general (Id):



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, Z y n tiene los mismos significados como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

5 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de dobles enlaces (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos entran dentro del ámbito de la presente invención.

10 En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas de acuerdo con las siguientes fórmulas generales:



en las que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Z y n tienen el significado definido anteriormente.

15 Entre todos los compuestos descritos en la fórmula general (I), se prefieren particularmente cualquiera de los compuestos seleccionados de:

- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 20 • clorhidrato de (rac)-1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahydro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)etanona,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona,
- 3-fenil-6,7,8,8a-tetrahydro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo,
- 25 • 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahydro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo,

- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil) -3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 5 • clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-pentil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 10 • (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-pentil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- (5aS,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 15 • clorhidrato de (rac) 1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)propan-1-ona,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-(ciclopropil-metil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -3-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 20 • clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-5-(metilsulfonil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 25 • clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-chlorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 30 • clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- 35 • clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- 40 • clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-6-propil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-6-(ciclopropilmetil)-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- 45 • clorhidrato de (rac) 1-((6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,7,8,9,9a-hexahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(6aH)-il)propan-1-ona,
- clorhidrato de (6aR,9aS)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (6aS,9aR)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrol[3,4-b][1,2,3]triazolo [1,5-d][1,4]diazepina,
- 50 • clorhidrato de (rac)-(5a,8a-cis)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona y
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona.

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

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

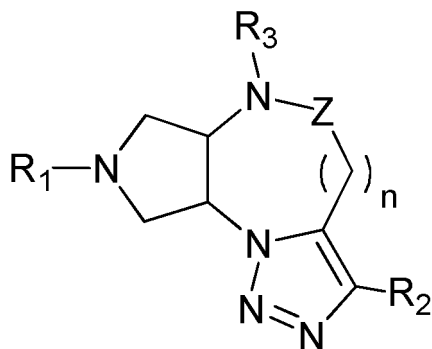
60

resolución.

### PROCEDIMIENTO A

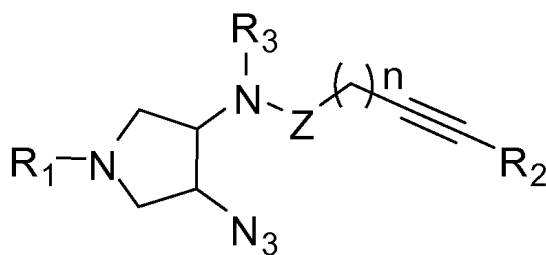
5 El procedimiento A representa un primer procedimiento para sintetizar compuestos de acuerdo con la fórmula general (I). El procedimiento A permite la preparación de compuestos de fórmula general (Ia) y (Ib), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que Z representa un  $-CH_2-$  o un  $C=O$ .

En este sentido, se presenta un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



(I)

que comprende la reacción de cicloadición de un compuesto de fórmula general (II) o sus enantiómeros:



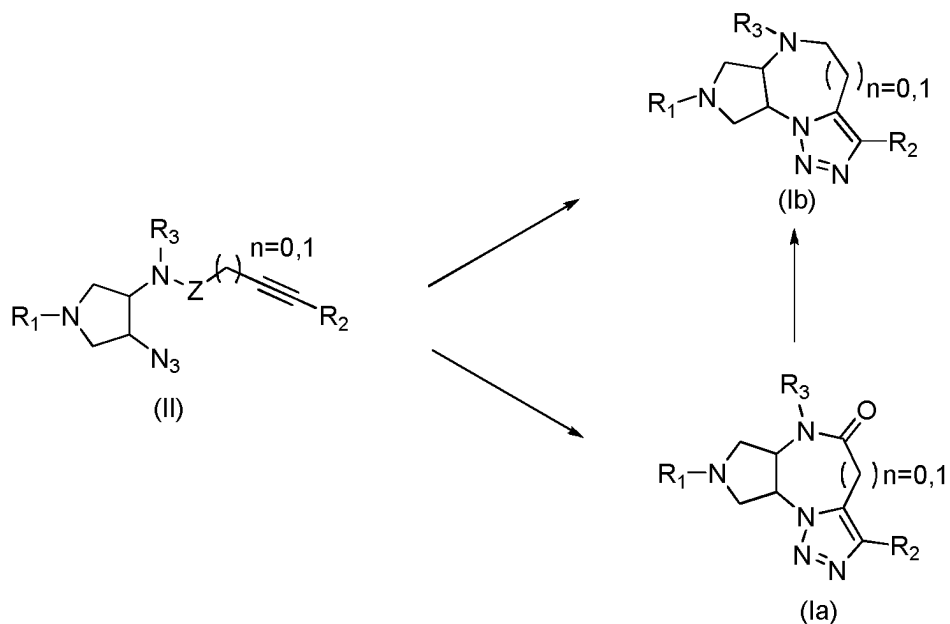
(II)

10 en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  y  $n$  son como anteriormente para la fórmula general (I).

La reacción de cicloadición del compuesto (II) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente apolar tal como, por ejemplo, xileno o tolueno. La temperatura usada en la reacción está preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente a reflujo.

15 El esquema 1 es una representación de la reacción de cicloadición para el caso en el que Z representa un  $-CH_2-$  o  $C=O$  dando lugar a los compuestos (Ia) y (Ib) respectivamente.

Esquema 1

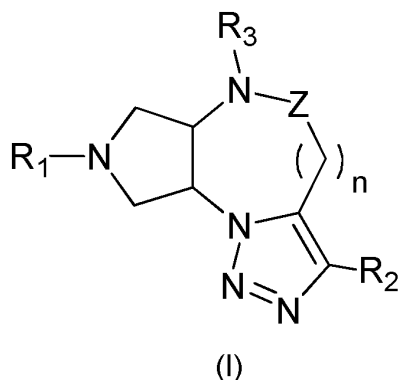


- 5 Como se representa en el esquema 1, los compuestos de fórmula general (Ib) también pueden obtenerse por reducción de compuestos de fórmula general (Ia). Esta reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano (THF) en presencia de un agente reductor tal como LiAlH<sub>4</sub> o BH<sub>3</sub> a una temperatura que varía de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

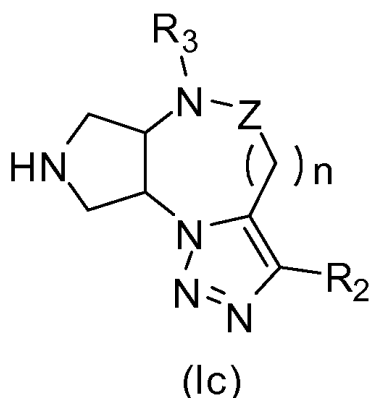
#### PROCEDIMIENTO B

El procedimiento B representa una forma alternativa del procedimiento A para preparar compuestos de fórmula general (I).

- 10 En este sentido, se describe un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



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



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



5 en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  y  $n$  son como se define anteriormente para la fórmula (I) y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

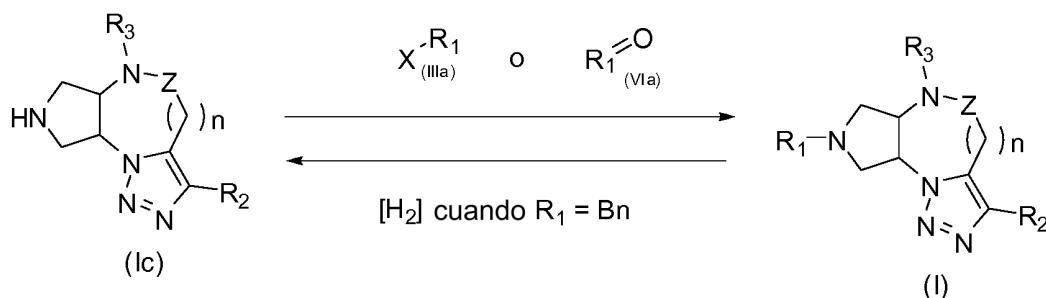
Cuando el compuesto (Ic) se hace reaccionar con (IIIa) la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina o NaH, en un disolvente orgánico tal como diclorometano (DCM), THF o DMF.

10 Como alternativa, la reacción del compuesto (Ic) con un derivado carbonilo (VIa) se lleva a cabo en presencia de un agente reductor tal como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , en un disolvente orgánico tal como dicloroetano (DCE). En algunos casos, adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como DIPEA o TEA, o de forma alternativa, en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético. El tipo de derivado carbonilo de fórmula (VIa) que se va a usar dependerá del significado del sustituyente final  $R_1$  deseado. Por ejemplo, si se pretende que  $R_1$  represente un grupo metilo, se debe usar formaldehído en la reacción, si se desea un grupo etilo en la posición  $R_1$  se debe usar acetaldehído, etc.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R_1$  es un bencilo (Bn) se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ic) ( $R_1=\text{H}$ ). Esta conversión se puede lograr por la reacción de los compuestos de fórmula (I) con formiato de amonio en presencia de un catalizador tal como Pd en carbono y en un disolvente polar, tal como metanol. La temperatura de reacción debe estar entre 20 °C y 75 °C. De forma alternativa, la desprotección puede realizarse por hidrogenación con hidrógeno también preferentemente en presencia de un catalizador tal como Pd en carbono y en un disolvente polar, tal como metanol. La reacción también se puede realizar en presencia adicional de un ácido preferentemente HCl.

Las reacciones del procedimiento B se representan en el esquema 2

#### Esquema 2

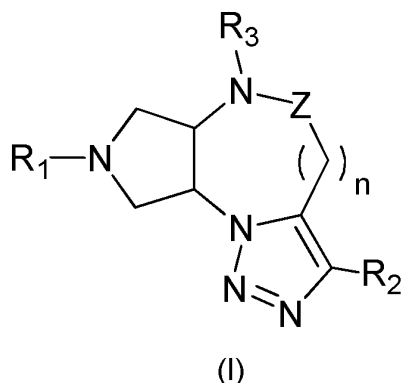


25

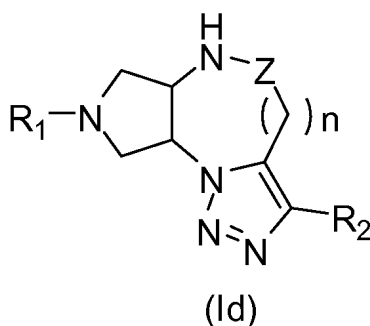
#### PROCEDIMIENTO C

El procedimiento C representa un procedimiento adicional para sintetizar compuestos de acuerdo con la fórmula general (I).

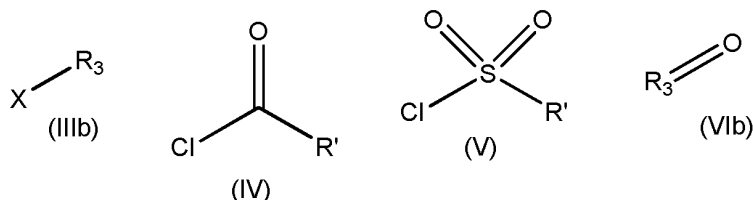
En este sentido, se describe un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



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



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



en las que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **Z** y **n** son como se define anteriormente para la fórmula (I), **R'** representa **R<sub>5</sub>** o **R<sub>6</sub>** como se define anteriormente para la fórmula (I) y **X** es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

10 Cuando el compuesto (Id) se hace reaccionar con (IIIb), (IV) o (V) la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como diisopropilamina (DIPEA), trietilamina (TEA) o NaH, en un disolvente orgánico tal como diclorometano (DCM), THF o DMF.

15 Como alternativa, la reacción del compuesto (Id) con un derivado carbonilo (VIb) se lleva a cabo en presencia de un agente reductor tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub>, en un disolvente orgánico tal como dicloroetano (DCE). En algunos casos, adicionalmente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como DIPEA o TEA, o de forma alternativa, en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético. El tipo de derivado carbonilo de fórmula (VIb) que va a usarse dependerá del significado del sustituyente final **R<sub>3</sub>** deseado. Por ejemplo, si se pretende que **R<sub>3</sub>** represente un grupo metilo, debe usarse formaldehído en la reacción, si se desea un grupo etilo en la posición **R<sub>3</sub>** debe usarse acetaldehído, etc.

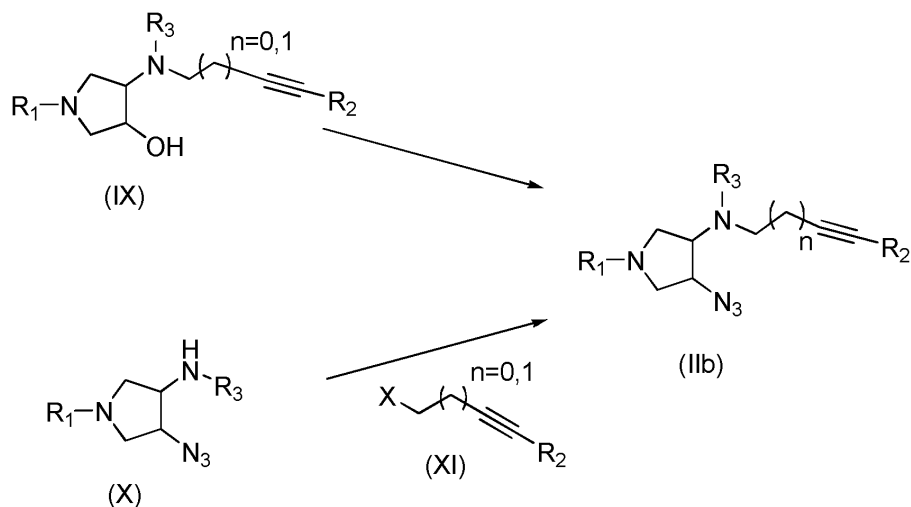
20 Los compuestos de fórmula (I) en la que **R<sub>3</sub>** es un tertbutoxicarbonilo (Boc) pueden convertirse en compuestos de fórmula (Id) (**R<sub>3</sub>**=H) por reacción con un ácido preferentemente HCl o ácido trifluoroacético.

Las reacciones del procedimiento C se representan en el esquema 3:





Esquema 4b



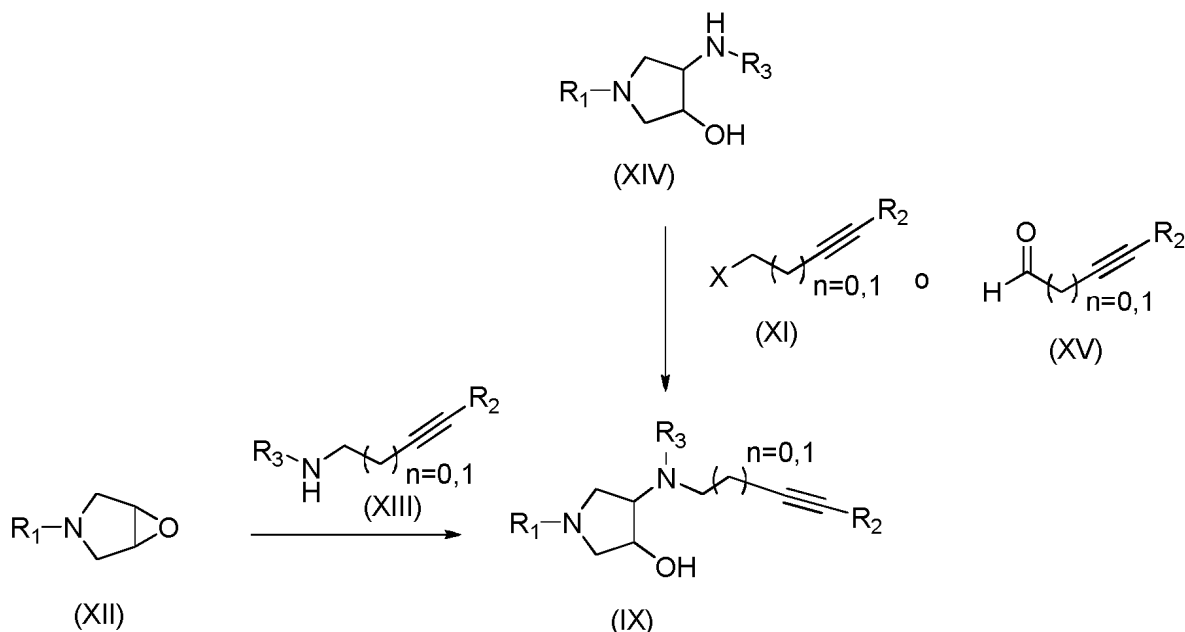
Los intermedios de fórmula general (IX) o sus enantiómeros, en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tienen los significados que se definen anteriormente, pueden prepararse de varias formas como se describe en el esquema 5 a continuación.

- 5 Un compuesto de fórmula (IX) puede prepararse por la reacción de un epóxido de fórmula (XII) con una amina (XIII), preferentemente en presencia de un catalizador, tal como  $LiClO_4$ , en un disolvente polar, tal como acetonitrilo (ACN), en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

- De forma alternativa, los intermedios de fórmula general (IX) o sus enantiómeros pueden prepararse por reacción de un aminoalcohol de fórmula (XIV) o sus enantiómeros con un compuesto de fórmula (XI), en la que  $X$  es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno o sulfonato, en presencia de una base, preferentemente  $K_2CO_3$ . La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como ACN, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.
- 10

- En una alternativa adicional, los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por la reacción con un aldehído (XV), en presencia de un agente reductor, preferentemente  $NaBH(OAc)_3$ . La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DCE y en algunos casos, adicionalmente en presencia de una base, tal como DIPEA o TEA. La reacción entre (IX) y (XV) se puede llevar a cabo de forma alternativa en presencia de  $NaBH_4$  en un disolvente polar, preferentemente MeOH, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.
- 15

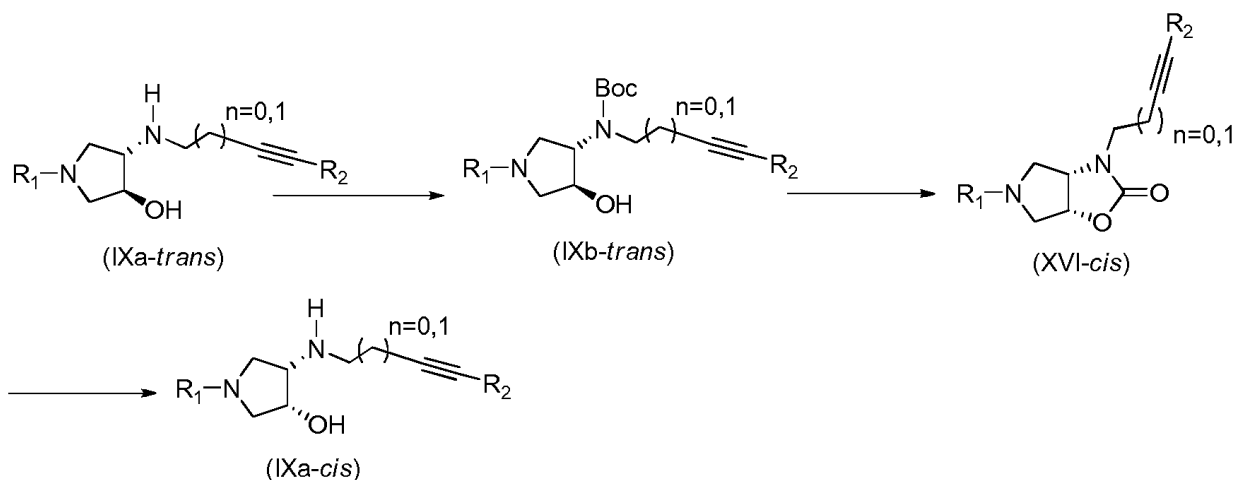
## Esquema 5



Los compuestos de fórmula general (IX) con estereoquímica *cis* o sus enantiómeros, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y tienen los significados que se definen anteriormente, pueden prepararse como se describe en el esquema 6. La reacción comprende consecutivamente las etapas de:

- 5 a) La reacción de un compuesto de fórmula IXa-*trans* o sus enantiómeros con un anhídrido terc-butoxicarbonilo en presencia de una base, preferentemente TEA, en un disolvente orgánico, preferentemente DCM, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.
- 10 b) La reacción de un compuesto de fórmula IXb-*trans* o sus enantiómeros con cloruro de metansulfonilo, en presencia de una base, preferentemente TEA, en un disolvente orgánico, preferentemente DCM, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.
- 15 c) La hidrólisis de un compuesto de fórmula XVI-*cis* o sus enantiómeros con una base, preferentemente NaOH, en una mezcla de disolvente orgánico y agua, preferentemente una mezcla de MeOH y agua, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente.

## 15 Esquema 6



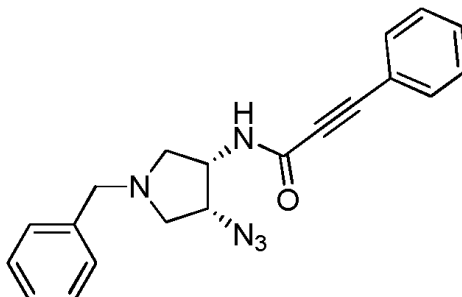
Un aspecto adicional de la invención desvela el uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por los receptores sigma y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

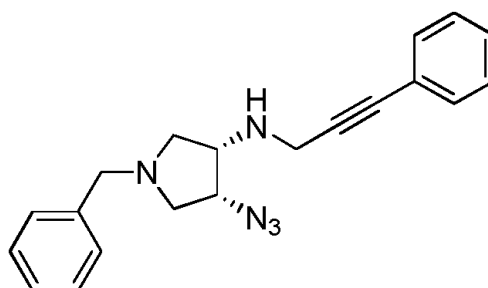
20

- Son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por receptores sigma, en especial, receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y profilaxis de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.
- Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento de dolor, en especial dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. El DOLOR se define por la International Association for the Study of Pain (IASP) como "una experiencia sensorial y psíquica desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). A pesar de que el dolor siempre es subjetivo, pueden clasificarse sus causas o síndromes.
- En una realización preferente, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y la profilaxis de alodinia y más específicamente alodinia mecánica o térmica.
- En otra realización preferente, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y profilaxis de hiperalgesia.
- En aún otra realización preferente, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y profilaxis de dolor neuropático y más específicamente para el tratamiento y profilaxis de hiperpatía.
- Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por receptores sigma, como se explica anteriormente.
- Otro aspecto relacionado de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por receptores sigma, como se explica anteriormente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) a un sujeto que lo necesita.
- Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, aditivo, coadyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- La composición farmacéutica de la invención puede formularse como un medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma y opcionalmente al menos otra sustancia activa y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.
- Las sustancias auxiliares o aditivos pueden seleccionarse entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para una aplicación parenteral.
- La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que se van a usar dependerá de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.
- La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede adaptar a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa.
- Preferentemente, la composición es adecuada para administración oral o parenteral, más preferentemente para administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.
- La composición de la invención puede formularse para su administración oral en cualquier forma seleccionada preferentemente del grupo que consiste en comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas, chicles, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, soluciones y suspensiones.
- La composición de la presente invención para administración oral también puede ser en forma de multiparticulados, preferentemente micropartículas, microcomprimidos, pellas o gránulos, opcionalmente prensado en un comprimido, cargado en una cápsula o suspendido en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados son conocidos por los expertos en la materia.
- Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son soluciones, suspensiones, pulverizaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.
- Los compuestos de la invención se pueden formular como depósitos en forma disuelta o en parches, para su aplicación percutánea.
- Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.
- La forma preferente de aplicación rectal es por medio de supositorios.
- El medicamento respectivo también pueden contener - dependiendo de su vía de administración - una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. El medicamento de acuerdo con la presente invención puede producirse de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
- La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las especies respectivas u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferentemente en el intervalo de 1 a 2000, preferentemente de 1 a 1500, más preferentemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa para que se administre durante una o varias tomas por día.

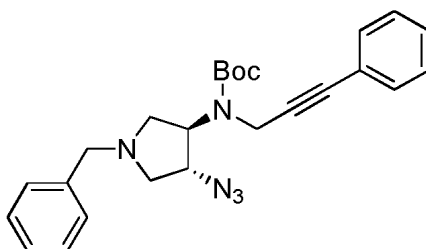
## Ejemplos

**Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (II)****Síntesis de (rac)-N-((3,4-cis)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)-3-fenil-propiolamida**

- 5 Se agitó una mezcla de ácido fenilpropiónico (2,6 g, 18 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,4 g, 18 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2,4 g, 18 mmol) en DCM (80 ml) a t.a. durante 1,5 h y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de (rac)-(3,4-cis)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-amina (3,2 g, 14,8 mmol) y DIPEA (7,8 ml, 44,4 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante 20 h. Se lavó la mezcla de reacción con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y después con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano hexano:acetato de etilo (7:3), proporcionó el compuesto del título (2,75 g, rendimiento del 54 %).
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,57 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 8H), 6,42 (d, J=8Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (dd, J<sub>1</sub>=3,2Hz, J<sub>2</sub>=10,7Hz, 1H), 2,59 (dd, J<sub>1</sub>=6,1Hz, J<sub>2</sub>=9,8Hz, 1H).

**15 Síntesis de (rac)-(3,4-cis)-4-azido-1-bencil-N-(3-fenilprop-2-in-1-il)pirrolidin-3-amina**

- A una solución de trifetilfosfina (343 mg, 1,3 mmol) en THF seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió una solución de (rac)-(3,4-trans)-1-bencil-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol (250 mg, 0,82 mmol) en THF (5 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (0,25 ml, 1,3 mmol) y difenilfosforilazida (0,28 ml, 1,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 20 h y a continuación se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 30 %, proporcionó el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 70 %).
- 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 8H), 4,10 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,69 (d, J=3,2Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,11 (dd, J<sub>1</sub>=5,7Hz, J<sub>2</sub>=10,5Hz, 1H), 3,05 (dd, J<sub>1</sub>=7,2Hz, J<sub>2</sub>=9,3Hz, 1H), 2,74 (dd, J<sub>1</sub>=3,6Hz, J<sub>2</sub>=10,5Hz, 1H), 2,48 (dd, J<sub>1</sub>=7,7Hz, J<sub>2</sub>=9,3Hz, 1H).
- 25

**Síntesis de ((3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)(3-fenil-prop-2-in-1-il)carbamato de (rac)-terc-butilo**

- A una suspensión de NaH (15 mg, 0,37 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (3 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de ((3,4-trans)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)carbamato de (rac)-terc-butilo (80 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se añadió gota a gota (3-Bromoprop-1-in-1-il)benceno (64 mg, 0,328 mmol) a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante
- 30

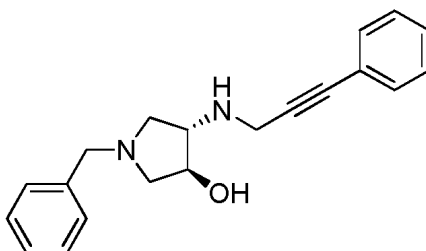
20 h. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 % proporciona el compuesto del título (56 mg, rendimiento del 51 %).

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,34 (m, 10H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (d, J=6,7Hz, 2H), 2,48 (dd, J<sub>1</sub>=5,7Hz, J<sub>2</sub>=9,8Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

- 5 De forma alternativa: A una solución de (*rac*)-(3,4-*trans*)-4-azido-1-bencil-N-(3-fenilprop-2-in-1-il)pirrolidin-3-amina (0,88 g, 2,7 mmol) y TEA (0,6 ml, 4,0 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (0,7 g, 3,2 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C en atmósfera de argón durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 20 %, proporcionó el compuesto del título (0,67 g, rendimiento del 65 %).

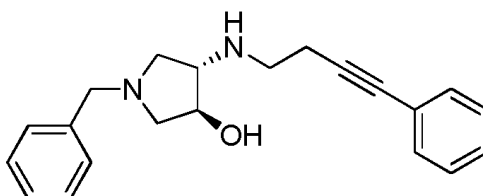
10 **Ejemplos de preparación de intermedios de fórmula (IX) y (XVI)**

**(*rac*)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol**



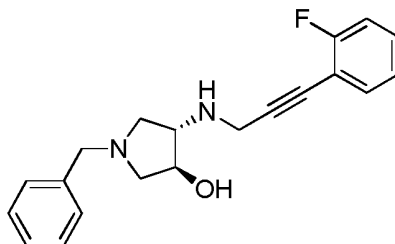
- 15 Se calentó una mezcla de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (374 mg, 2,1 mmol), LiClO<sub>4</sub> (1,1 g, 10,1 mol) y 3-fenilprop-2-in-1-amina (350 mg, 2,67 mmol) en ACN (12 ml) a 90 °C durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se suspendió el producto en bruto en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (488 mg, rendimiento del 74 %).  
RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 8H), 4,08 (m, 1H), 3,67 (sistema AB, 2H), 3,64 (sistema AB, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,17 (dd, J<sub>1</sub>=6,8Hz, J<sub>2</sub>=9,4Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,21 (dd, J<sub>1</sub>=5,6Hz, J<sub>2</sub>=9,5Hz, 1H).

20 **(3S,4S)-1-bencil-4-((4-fenilbut-3-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol**



- 25 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4-fenilbut-3-in-1-ilo (1,25 g, 4,0 mmol) y (3S,4S)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-ol (760 mg, 3,95 mmol) en AcN (18 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g, 11,9 mmol) y se calentó la solución a 90 °C en un tubo sellado durante 20 h. Se enfrió la reacción a t.a., se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con agua (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, DCM a MeOH al 10 %, proporcionó el compuesto del título (650 mg, rendimiento del 51 %).  
RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 8H), 4,07 (m, 1H), 3,67 (sistema AB, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (t, J=6,6Hz, 2H), 2,24 (dd, J<sub>1</sub>=5,0Hz, J<sub>2</sub>=9,2Hz, 1H).

30 **(*rac*)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-((3-(2-fluorofenil)prop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol**

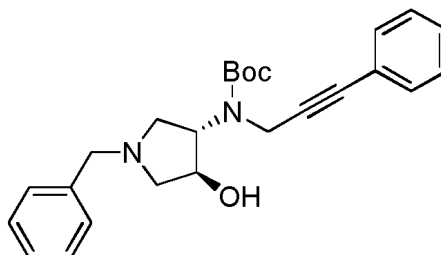


- 35 A una solución de (*rac*)-(3,4-*trans*)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-ol (1,5 g, 7,8 mmol) en MeOH (70 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió 3-(2-fluorofenil)propiolaldehído (1,27 g, 8,58 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante dos horas. Se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (0,47 g, 12,47 mmol) (precaución, reacción exotérmica) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se retiró el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en bruto en DCM y se lavó

sucesivamente con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, DCM a MeOH al 10 %, proporcionó el compuesto del título (1,81 g, rendimiento del 71 %).

5 RMN- $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,07 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,72 (sistema AB, 2H), 3,65 (sistema AB, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,18 (dd,  $J_1=6,9\text{Hz}$ ,  $J_2=9,5\text{Hz}$ , 1H), 2,75 (m, 2H), 2,24 (dd,  $J_1=5,5\text{Hz}$ ,  $J_2=9,5\text{Hz}$ , 1H).

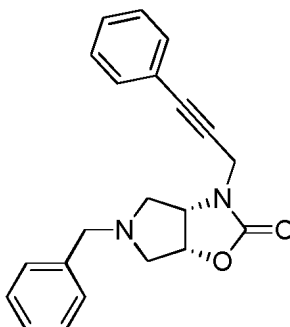
**((3,4-*trans*)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-3-il)(3-fenil-prop-2-in-1-il)carbamato de (*rac*)-terc-butilo**



10 A una solución de (*rac*)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol (1,69 g, 5,5 mmol) y TEA (1,2 ml, 8,6 mmol) en DCM (90 ml), se le añadió una solución de anhídrido terc-butoxicarbonilo (1,3 g, 6,1 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla a t.a. en atmósfera de argón durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (1,83 g, rendimiento del 82 %).

15 RMN- $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,32 (m, 10H), 4,31 (m, 4H), 3,66 (sistema AB, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

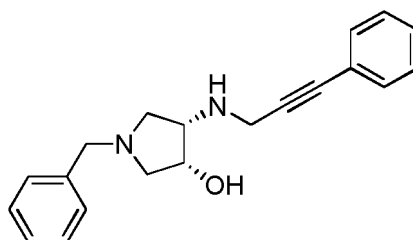
**(*rac*)-(3a,6a-*cis*)-5-bencil-3-(3-fenilprop-2-in-1-il)hexahidro-2H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-ona**



20 A una solución de ((3,4-*trans*)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-3-il)(3-fenil-prop-2-in-1-il)carbamato de (*rac*)-terc-butilo (1,83 g, 4,5 mmol) en DCM seco (100 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió TEA (1,3 ml, 9,0 mmol) y se agitó durante 10 min; a continuación, se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,43 ml, 5,4 mmol) a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t.a. y se agitó durante 65 h. Se añadió DCM y se lavó la fase orgánica con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. Se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título (1,85 g, rendimiento del 96 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 RMN- $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,33 (m, 10H), 4,97 (dd,  $J_1=4,8\text{Hz}$ ,  $J_2=7,9\text{Hz}$ , 1H), 4,60 (d AB sistema, 1H), 4,43 (dd,  $J_1=4,8\text{Hz}$ ,  $J_2=7,9\text{Hz}$ , 1H), 4,05 (d AB sistema, 1H), 3,68 (sistema AB, 2H), 3,22 (t,  $J=11,2\text{Hz}$ , 2H), 2,37 (dd,  $J_1=4,8\text{Hz}$ ,  $J_2=11,2\text{Hz}$ , 1H), 2,22 (dd,  $J_1=4,8\text{Hz}$ ,  $J_2=10,8\text{Hz}$ , 1H).

**(*rac*)-(3,4-*cis*)-1-bencil-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-3-ol**



30 A una solución de (*rac*)-(3a,6a-*cis*)-5-bencil-3-(3-fenilprop-2-in-1-il)hexahidro-2H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-ona (1,85 g, 5,67 mmol) en MeOH (50 ml), se le añadió una solución de NaOH (6,6 g, 167 mmol) en una mezcla de MeOH:agua

(1:1, 10 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 h. Se evaporó el MeOH, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 76 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

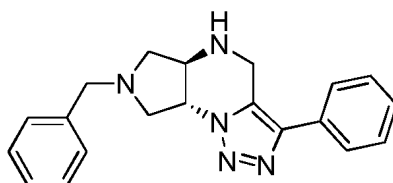
- 5 RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,32 (m, 10H), 4,22 (m, 1H), 3,68 (sistema AB, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,92 (dd, J<sub>1</sub>=5,7Hz, J<sub>2</sub>=10,4Hz, 1H), 2,87 (dd, J<sub>1</sub>=7,1Hz, J<sub>2</sub>=9,2Hz, 1H), 2,64 (dd, J<sub>1</sub>=2,8Hz, J<sub>2</sub>=10,4Hz, 1H), 2,53 (dd, J<sub>1</sub>=6,3Hz, J<sub>2</sub>=9,2Hz, 1H).

### **Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula general (I)**

- 10 Condiciones del análisis HPLC: columna Agilent Eclipse XDB-C18, 4,6 x 150 mm, 5 μm; flujo 1 ml/min fase móvil A (H<sub>2</sub>O+0,05 % TFA), B (ACN); 1/ gradiente del 5 % al 95 % B en 7 min, 2/ isocrático 95 % B 5 min.

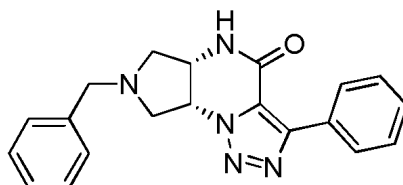
Preparación de clorhidrato: en los casos en los que se aislaron los compuestos como sal de clorhidrato, se disolvió la amina correspondiente en acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo y MeOH, y se añadió una solución 1,25 M de HCl en etanol (1 equiv.). Después de 30 min de agitación, se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar el clorhidrato.

- 15 **Ejemplo 1:** (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina



- 20 Se calentó una solución de (*rac*)-(3,4-*trans*)-4-azido-1-bencil-N-(3-fenilprop-2-in-1-il)pirrolidin-3-amina (450 mg, 1,36 mmol) en xileno (45 ml) a 135 °C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a t.a. y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH al 5 %, proporcionó el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 53 %). Tiempo de retención de HPLC: 4,97 min; HRMS: 332,1887 (M+H).

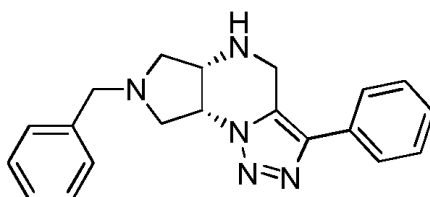
- Ejemplo 2:** (*rac*)-(5a,8a-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



- 25 Se calentó una solución de (*rac*)-N-((3,4-*cis*)-4-azido-1-bencilpirrolidin-3-il)-3-fenilpropiolamida (2,2 g, 6,3 mmol) en xileno (230 ml) a 115 °C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a t.a. y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (2,06 g, rendimiento del 93 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,33 min; HRMS: 346,1662 (M+H).

30 Se usó un procedimiento análogo a este para la preparación de los ejemplos 21-22, 28-30 y 34-35.

- Ejemplo 3:** (*rac*)-(5a,8a-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo [3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina

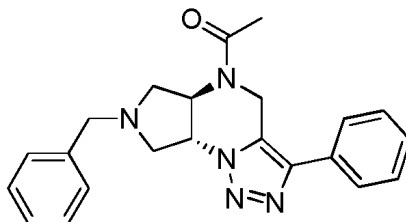


- 35 A THF seco (1 ml) en atmósfera de argón, se le añadió LiAlH<sub>4</sub> solución 1 M en THF (3,5 ml, 3,5 mmol) a 0 °C seguido de la adición de una solución de (*rac*)-(5a,8a-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (0,40 g, 1,16 mmol) en THF seco (25 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 15 h. Se desactivó la reacción por el tratamiento secuencial a 0 °C con H<sub>2</sub>O (2 ml) y solución de

NaOH al 5 % (1 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado y se extrajo con DCM/agua. Se secó la fase orgánica sobre  $MgSO_4$  y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (230 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC: 5,13 min; HRMS: 332,1862 (M+H).

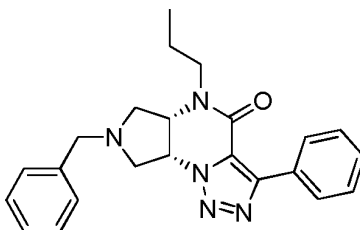
- 5 También se usó este procedimiento para la preparación de los ejemplos de fórmula (I): 12-15. En el caso del ejemplo 15, se realizó una purificación de HPLC semipreparativa quiral adicional del ejemplo 1. Condiciones: columna Chiralcel OD-H, hexano:etanol (70:30), flujo: 3,3 ml/min, volumen de inyección: 400  $\mu$ l (conc. 10 mg/ml en etanol). Tiempo de retención: 12,2 min (el otro enantiómero: 10,4 min).

10 **Ejemplo 4:** (*rac*)-1-((5*a*,8*a*-*trans*)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8*a*-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazin-5(5*a*H)-il)etanona



15 A una solución de (*rac*)-(5*a*,8*a*-*trans*)-7-bencil-3-fenil-5,5*a*,6,7,8,8*a*-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazina (obtenida en el ejemplo 3, 50 mg, 0,15 mmol) en DCM seco (5 ml) en atmósfera de argón, se le añadieron DIPEA (39 mg, 0,30 mmol) y cloruro de acetilo (18 mg, 0,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 71 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,21 min; HRMS: 370,1982 (M+H).

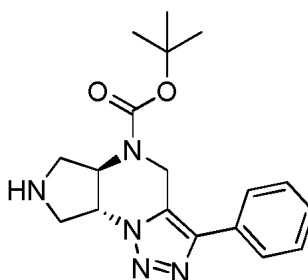
20 **Ejemplo 5:** (*rac*)-(5*a*,8*a*-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5*a*,6,7,8,8*a*-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona



25 A una suspensión de NaH (10 mg, 0,27 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF seco (1 ml) enfriado a 0 °C en argón, se le añadió una solución de (*rac*)-(5*a*,8*a*-*cis*)-7-bencil-3-fenil-5,5*a*,6,7,8,8*a*-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona (obtenida en el ejemplo 2, 55 mg, 0,16 mmol) en THF seco (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 30 min, se añadió 1-yodopropano (41 mg, 0,24 mmol) se agitó adicionalmente la suspensión a t.a. durante 20 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 67 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,88 min; HRMS: 410,1979 (M+Na).

30 Se usó este procedimiento para la preparación de los ejemplos 17, 20, 33 y 37.

**Ejemplo 6:** 3-fenil-6,7,8,8*a*-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-*e*][1,2,3] triazolo[1,5-*a*]pirazina-5(5*a*H)-carboxilato de (*rac*)-(5*a*,8*a*-*trans*)-terc-butilo:

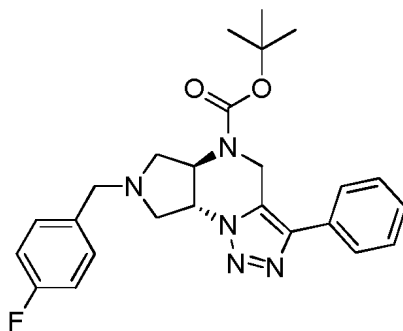


Se sometió a reflujo una mezcla de 7-bencil-3-fenil-6,7,8,8*a*-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazina-



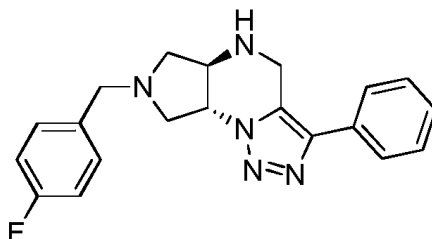
5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-terc-butilo (360 mg, 0,83 mmol), formiato de amonio (630 mg, 10,0 mmol), y Pd al 10 % sobre carbono (72 mg, 20 % p/p) en MeOH (60 ml) durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite. Se retiró el disolvente a vacío y se suspendió el residuo en DCM, se filtró y se evaporó, para proporcionar el producto del título (280 mg, rendimiento del 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,15 (bs, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 5,01 (sistema AB, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,03 (dd,  $J_1=7,5\text{Hz}$ ,  $J_2=10,4\text{Hz}$ , 1H), 3,90 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

**Ejemplo 7: 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-terc-butilo**



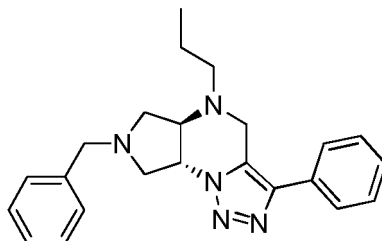
10 A una suspensión de 3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-terc-butilo (obtenido en el ejemplo 6, 70 mg, 0,20 mmol) en DCE (4 ml), se le añadieron 4-fluorobenzaldehído (31 mg, 0,24 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (65 mg, 0,31 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó la mezcla con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, proporcionó el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 54 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,74 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,97 (sistema AB, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,91 (sistema AB, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,41 (t,  $J=9,7\text{Hz}$ , 1H), 3,29 (t,  $J=9,7\text{Hz}$ , 1H), 1,48 (s, 9H).

20 **Ejemplo 8: clorhidrato de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina.**



25 A una suspensión de 7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-terc-butilo (obtenido en el ejemplo 7, 47 mg, 0,10 mmol) en dioxano (0,25 ml), se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (0,34 ml, 1,35 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 65 h. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 98 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,11 min; HRMS: 350,1795 (M+H).

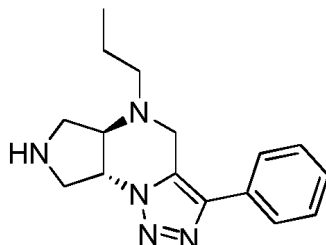
**Ejemplo 9: (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina**



30 A una solución de (*rac*)-(5a,8a-*trans*)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (50 mg, 0,15 mmol) en DCE (3 ml), se le añadieron ácido acético (9 mg, 0,15 mmol), propionaldehído (11 mg, 0,18 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (48 mg, 0,23 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 4 h. Se añadió

solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 40 %, para proporcionar el compuesto del título (39 mg, rendimiento del 69 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,98 min; HRMS: 374,2350 (M+H).

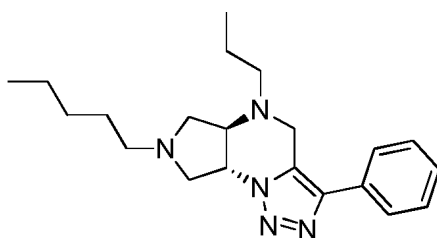
5 **Ejemplo 10: clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina.**



10 A una solución de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (obtenida en el ejemplo 9, 120 mg, 0,32 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió una solución de HCl 1,25 M en MeOH (257 µl, 0,32 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió la solución resultante a una suspensión de Pd al 10 % sobre carbono (25 mg, 20 % p/p) en MeOH (1 ml) en atmósfera de hidrógeno. Se agitó la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno durante 20 h. Se purgó la mezcla de reacción con argón y se filtró a través de un tapón de Celite y se lavó con MeOH. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (93 mg, rendimiento del 91 %). Tiempo de retención de HPLC: 5,11 min; HRMS: 284,1875 (M+H).

15 Se usó este procedimiento para la preparación del ejemplo 36.

**Ejemplo 11: (rac)-(5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina**



20 A una suspensión de clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (obtenido en el ejemplo 10, 45 mg, 0,14 mmol) en DCE (3 ml), se le añadió DIPEA (19 mg, 0,14 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 min. A la solución resultante, se le añadieron ácido acético (8,5 mg, 0,14 mmol), pentanal (15 mg, 0,17 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (48 mg, 0,23 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se añadió solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se evaporó el disolvente para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de hexano a acetato de etilo al 100 %, para dar el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 84 %). Tiempo de retención de HPLC: 6,07 min; HRMS: 354,2669 (M+H).

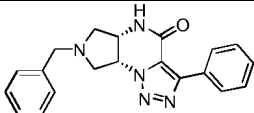
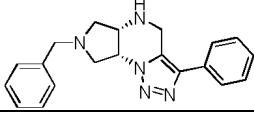
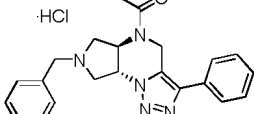
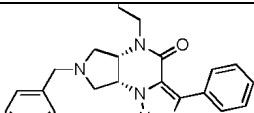
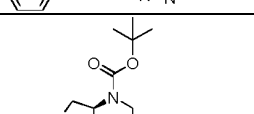
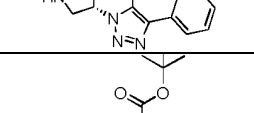
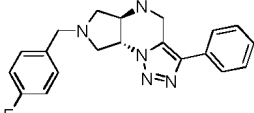
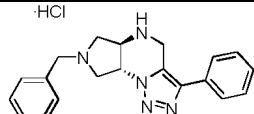
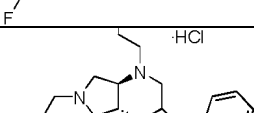
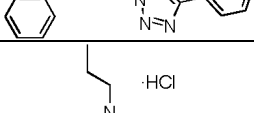
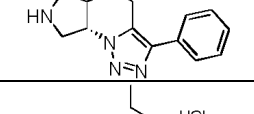
25 Se usó este procedimiento para la preparación de los ejemplos 16, 18-19, 23-27 y 31-32.

30 La tabla I a continuación, divulga los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos mencionados anteriormente:

**Tabla I**

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
1		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,97	332,1887 (M+H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
2		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,33	346,1662 (M+H)
3		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,13	332,1862 (M+H)
4		clorhidrato de (rac) 1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)etanona	5,21	370,1982 (M+H)
5		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,88	410,1979 (M+Na)
6		3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo	-	-
7		7-(4-fluorobencil)-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina-5(5aH)-carboxilato de (rac)-(5a,8a-trans)-terc-butilo	-	-
8		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,11	350,1795 (M+H)
9		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,98	374,2350 (M+H)
10		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,11	284,1875 (M+H)
11		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	6,07	354,2669 (M+H)
12		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,37	346,2036 (M+H)

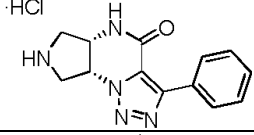
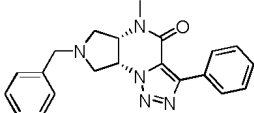
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
13		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	6,03	374,2368 (M+H)
14		(rac)-(5a,8a-cis)-7-pentil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,33	312,2179 (M+H)
15		(5aS,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,12	332,1891 (M+H)
16		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,34	346,2022 (M+H)
17		clorhidrato de (rac) 1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)propan-1-ona	5,47	388,2134 (M+H)
18		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-(ciclopropil-metil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,54	296,1888 (M+H)
19		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,40	326,1996 (M+H)
20		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-5-(metilsulfonyl)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,64	410,1637 (M+H)
21		clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,98	332,1875 (M+H)
22		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,99	332,1879 (M+H)
23		clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,09	350,1792 (M+H)
24		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirroló[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,10	350,1791 (M+H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
25		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-chlorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrololo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,38	366,1488 (M+H)
26		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrololo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,64	400,1753 (M+H)
27		clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrololo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,52	340,2121 (M+H)
28		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrololo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	4,99	350,1798 (M+H)
29		clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrololo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina	5,01	350,1797 (M+H)
30		clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina	5,17	346,2032 (M+H)
31		clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-6-propil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina	6,17	410,2324 (M+Na)
32		clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-6-(ciclopropilmetil)-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina	6,17	400,2506 (M+H)
33		clorhidrato de (rac)-1-((6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,7,8,9,9a-hexahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(6aH)-il)propan-1-ona	5,68	424,2103 (M+H)
34		clorhidrato de (6aR,9aS)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina	5,14	346,2 (M+H)
35		clorhidrato de (6aS,9aR)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrololo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina	5,13	346,2 (M+H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC (tiempo de retención, min)	HRMS
36		clorhidrato de (rac)-(5a,8a-cis)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,41	256,1205 (M+H)
37		(rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrol[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona	5,36	382,1660 (M+Na)

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA

### Estudio farmacológico

Se realizaron ensayos de preparación y unión de membranas cerebrales para el receptor  $\sigma_1$  como se describe (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [ $^3$ H](+)pentazocine to  $\sigma$  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 Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min a 4 °C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4 °C. Se resuspendió 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. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl recién preparado (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

El radioligando usado fue [ $^3$ H]-(+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200  $\mu$ l. Se inició la incubación con la adición de 100  $\mu$ l de membrana a una concentración tisular final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 m a 37 °C. Después de la incubación, se recogieron las membranas sobre placas de filtro de fibra de vidrio pretratadas (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilenimina al 0,1 %. Se lavaron los filtros dos veces con 200  $\mu$ l de tampón de lavado (50 mM Tris Cl, pH = 7,4) y a continuación se añadieron 25  $\mu$ l de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejó que se fijaran las microplacas durante varias horas y a continuación se cuantificó por espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con haloperidol 1  $\mu$ M.

Los resultados obtenidos para los ejemplos se muestran en la tabla II.

Tabla II

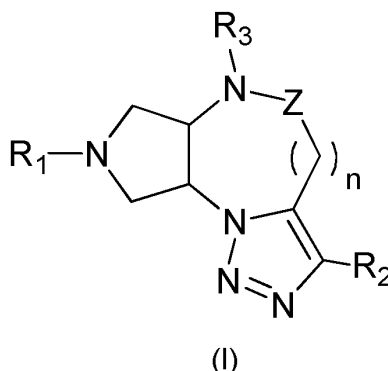
Ej.	$K_i^*$ (nM)
1	#
2	###
3	##
4	##
5	###
6	###
7	###
8	#
9	#
10	###
11	#
12	#
13	##
14	#
15	#
16	#

(continuación)

<b>Ej.</b>	<b>Ki* (nM)</b>
17	##
18	##
19	###
20	##
21	###
22	#
23	###
24	#
25	#
26	##
27	##
28	#
29	#
30	#
31	#
32	#
33	##
34	##
35	#
36	###
37	###
(*) valores de $K_i$ : # $K_i < 100$ ; ## $100 < K_i < 500$ ; ### $K_i > 500$	

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que

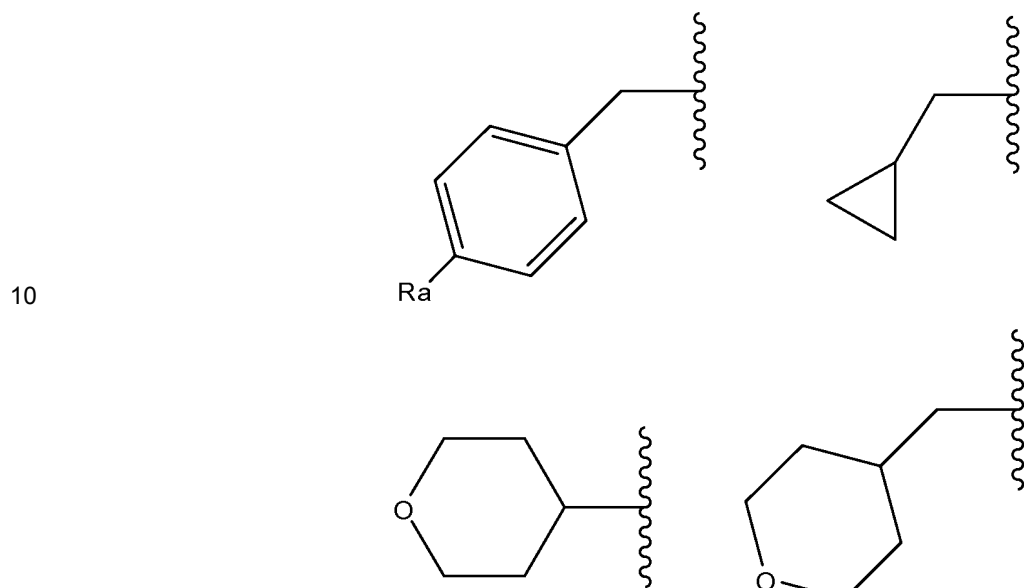
- 5 **R<sub>1</sub>** es un H; un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un cicloalquilo C<sub>3-9</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocicloalquilo, siendo el grupo heterocicloalquilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo, siendo el grupo heteroarilo un anillo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;
- 10 **R<sub>2</sub>** es un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;
- 15 **R<sub>3</sub>** es un H; un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; un grupo -COR<sub>6</sub>; un grupo -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- 20 **R<sub>4</sub>** es H o un alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 25 **R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>** son un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;
- 30 **R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>** independientemente representan un H, un alquilo C<sub>1-6</sub>; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo;
- 35 **Z** es CH<sub>2</sub> o C=O y
- 40 **n** es 0 o 1;
- 45 **m** es 0, 1 o 2;
- o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R<sub>1</sub>** es H; un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo



5 seleccionado de O, N o S y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo; o un -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo el grupo arilo un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo, en el que **R<sub>4</sub>** y **m** son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que **R<sub>1</sub>** es H, un alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo seleccionado de:

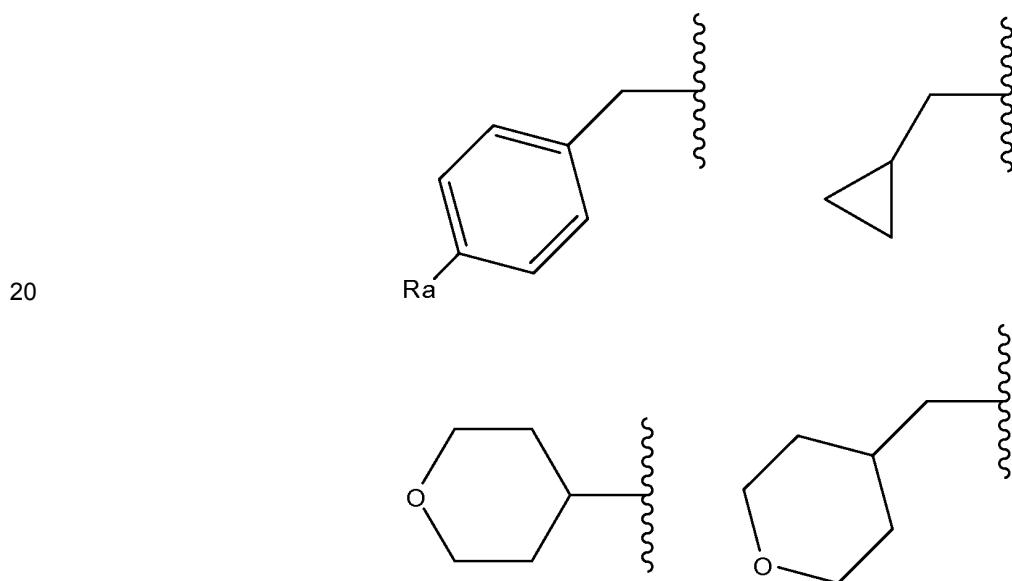


en el que **R<sub>a</sub>** representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, o un trihaloalquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que **R<sub>2</sub>** es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno.

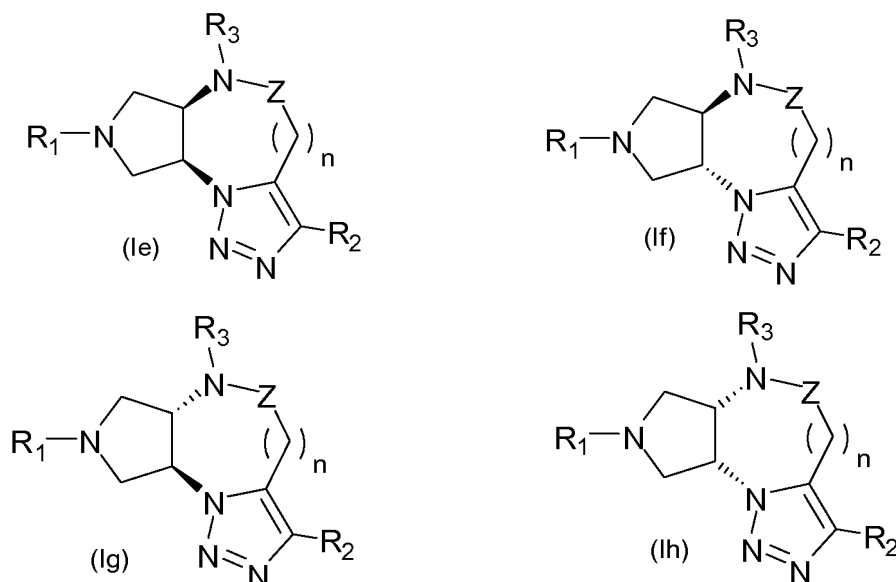
15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 en el que **R<sub>3</sub>** es un H; un alquilo C<sub>1-6</sub>; -(C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-9</sub>; un grupo -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; un grupo -COR<sub>6</sub>; o un grupo -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; en el que **R<sub>4</sub>** y **m** son como se definen en la reivindicación 1 y **R<sub>5</sub>**, **R<sub>6</sub>** y **R<sub>7</sub>** son alquilo C<sub>1-6</sub>.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que **R<sub>1</sub>** es H, un alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo seleccionado de:



en el que  $R_a$  representa un hidrógeno, un halógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , o un trihaloalquilo;  $R_2$  es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno; y  $R_3$  es H; un alquilo  $C_{1-6}$ ;  $-(C(R_4)_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-9}$ ; un grupo  $-SO_2R_5$ ; un grupo  $-COR_6$ ; o un grupo  $-CO_2R_7$ ; en el que  $R_4$  y  $m$  son como se definen en la reivindicación 1 y  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son alquilo  $C_{1-6}$ .

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



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

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 10
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona,
  - (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - clorhidrato de (rac)-1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)etanona,

15

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

20

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

25

  - clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-pentil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,

30

  - (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-3-fenil-5-propil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - (rac)-(5a,8a-cis)-7-pentil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,

35

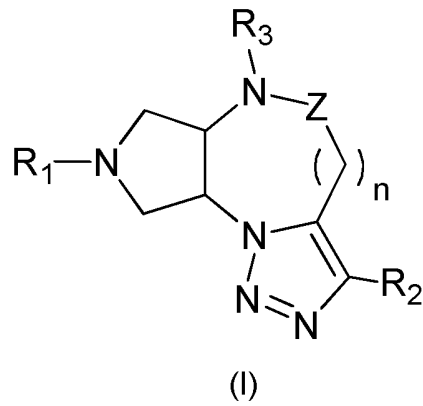
  - (5aS,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - clorhidrato de (rac)-1-((5a,8a-trans)-7-bencil-3-fenil-6,7,8,8a-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(5aH)-il)propan-1-ona,

40

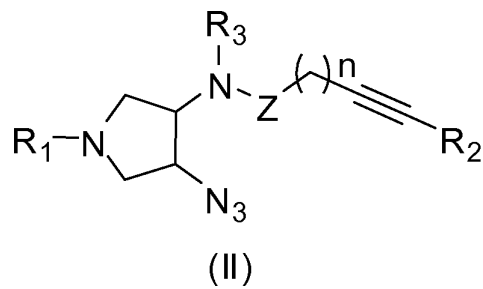
  - clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-7-(ciclopropil-metil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
  - clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans)-3-fenil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-

- e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-5-(metilsulfonil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aS,8aS)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-fluorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-(4-chlorobencil)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-(4-(trifluorometil)bencil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-3-fenil-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-trans) -7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (5aR,8aR)-7-bencil-3-(2-fluorofenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-6-propil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(6a,9a-cis)-8-bencil-6-(ciclopropilmetil)-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac) 1-((6a,9a-cis)-8-bencil-3-fenil-4,5,7,8,9,9a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(6aH)-il)propan-1-ona,
- clorhidrato de (6aR,9aS)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (6aS,9aR)-8-bencil-3-fenil-4,5,6,6a,7,8,9,9a-octahidropirrolo[3,4-b][1,2,3]triazolo [1,5-d][1,4]diazepina,
- clorhidrato de (rac)-(5a,8a-cis)-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona y
- (rac)-(5a,8a-cis)-7-bencil-5-metil-3-fenil-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-4-ona.

9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento.
10. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma o como ansiolítico o inmunosupresor.
11. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad es dolor, en especial dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
12. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección es diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.
13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):

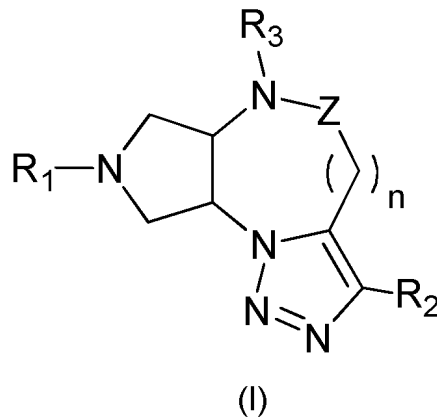


que comprende la reacción de cicloadición en un disolvente no polar de un compuesto de fórmula general (II):

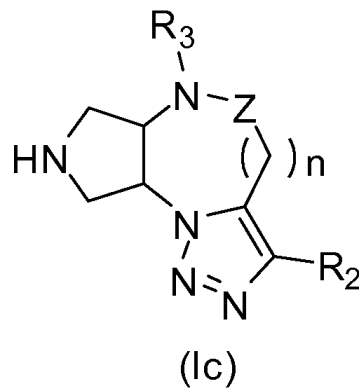


en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$  y  $n$  son como se definen en la reivindicación 1.

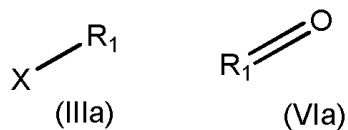
- 5 14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



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

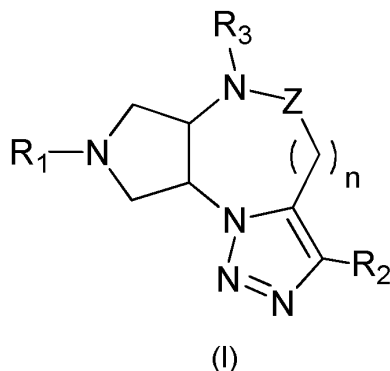


con un compuesto de fórmula general (IIIa) o (VIa):



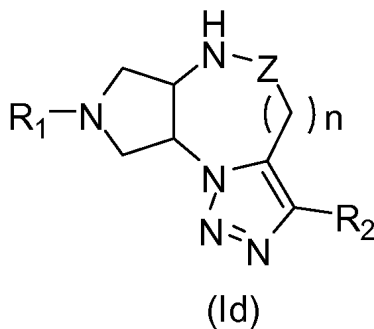
en las que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{Z}$  y  $n$  son como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

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

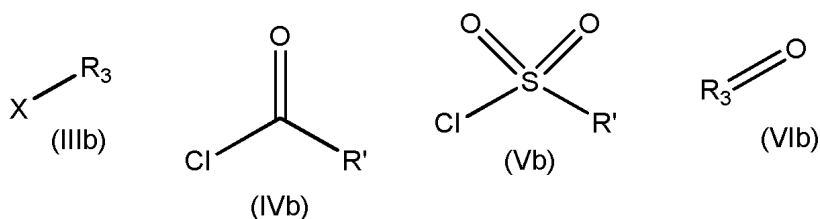


5

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



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



10 en las que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{Z}$  y  $n$  son como se definen en la reivindicación 1,  $\text{R}'$  representa  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  como se definen en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.

16. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, aditivo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.