

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 408**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014** **PCT/EP2014/078811**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15091988**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014** **E 14816259 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020** **EP 3083595**

54 Título: **Compuestos piperidínicos con actividad multimodal contra el dolor**

30 Prioridad:

20.12.2013 EP 13384005

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CUEVAS CORDOBES, FELIX;
ALMANSA-ROSALES, CARMEN;
AYET GÁLCEA, EVA MARIA;
SERAFINI CABANES, MARIA TERESA y
GARCIA LOPEZ, MONICA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 806 408 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 piperidínicos con actividad multimodal contra el dolor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos con actividad farmacológica dual contra tanto el receptor sigma (σ) como el receptor opioide μ (MOR u opioide μ) y más particularmente a compuestos piperidínicos que presentan esta actividad farmacológica, a procesos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

El control adecuado del dolor constituye un reto importante, debido a que los tratamientos disponibles en la actualidad en muchos casos proporcionan únicamente mejoras moderadas, lo cual hace que muchos pacientes no experimenten alivio [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 377, 2226–2235 (2011)]. El dolor afecta a una gran proporción de la población con una prevalencia estimada de aproximadamente un 20 % y su incidencia, en particular en el caso de dolor crónico, es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Además, el dolor está claramente relacionado con enfermedades concomitantes, tales como la depresión, ansiedad e insomnio, las cuales producen pérdidas asociadas con la productividad y cargas socioeconómicas importantes [Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 11, 770 (2011)]. Las terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas opioides, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos, pero distan de ser idóneos en lo que respecta a su índice de seguridad. Todos ellos presentan una eficacia limitada y diversos efectos secundarios que imposibilitan su uso, especialmente en los estados crónicos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, se dispone de pocas clases de terapias para el tratamiento del dolor y los opioides se encuentran entre los más eficaces, especialmente a la hora de tratar estados de dolor intenso. Actúan a través de tres tipos diferentes de receptores opioides (μ , κ y γ) los cuales son receptores acoplados a proteínas G transmembrana (GPCR, por sus siglas en inglés). No obstante, la principal acción analgésica se atribuye a la activación del receptor opioide μ (MOR). Sin embargo, la administración general de agonistas de MOR está limitada debido a sus importantes efectos secundarios tales como estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia, emesis y dependencia física [Meldrum, M.L. (Ed.). *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*. Progress in Pain Research and Management, Vol 25. IASP Press, Seattle, 2003]. Además, los agonistas de MOR no son idóneos para tratar el dolor crónico según indica la efectividad reducida de la morfina contra afecciones de dolor crónico. Esto ha sido demostrado especialmente para las afecciones de dolor crónico de origen neuropático o inflamatorio, en comparación con su elevada potencia contra el dolor agudo. El descubrimiento de que el dolor crónico puede provocar una reducción de MOR puede ofrecer una base molecular para la relativa carencia de eficacia de la morfina en los casos de tratamiento a largo plazo [Dickenson, A.H., Suzuki, R. *Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies*. Eur J Pain 9, 113–6 (2005)]. Es más, el tratamiento prolongado con morfina puede provocar tolerancia a sus efectos analgésicos, muy probablemente debido a la reducción de MOR inducida por el tratamiento, la internalización y otros mecanismos reguladores. Como consecuencia de esto, el tratamiento a largo plazo puede generar incrementos sustanciales de la dosis con el fin de mantener un alivio del dolor satisfactorio desde un punto de vista clínico, pero el estrecho margen terapéutico de los agonistas de MOR al final provoca efectos secundarios inaceptables y un cumplimiento bajo por parte del paciente.

El receptor sigma-1 (σ_1) se descubrió hace 35 años y al principio se asignó a un subtipo nuevo de la familia de opioides, pero posteriormente y sobre la base de los estudios de los enantiómeros de SKF-10,047, se estableció su naturaleza independiente. El primer vínculo del receptor σ_1 con la analgesia fue establecido por Chien y Pasternak [Chien CC, Pasternak GW. Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci. Lett.* 190, 137–9 (1995)], que lo describieron como un sistema antiopioide endógeno, basándose en el descubrimiento de que los agonistas del receptor σ_1 contrarrestaban la analgesia mediada por el receptor opioide, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 , tales como el haloperidol, la fomentaban.

Muchas pruebas preclínicas adicionales han indicado que el receptor σ_1 desempeña una función clara en el tratamiento del dolor [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. Sigma 1 receptor: A new therapeutic target for pain. *Eur. J. Pharmacol.* 716, 78–93 (2013)]. El desarrollo de ratones con el receptor σ_1 desactivado, los cuales no muestran ningún fenotipo obvio y perciben estímulos sensoriales de forma normal, fue un hito clave en esta labor. Se comprobó que en las afecciones fisiológicas las respuestas de los ratones con el receptor σ_1 desactivado a estímulos mecánicos y térmicos no se podía diferenciar de la de los ratones genéticamente intactos pero se demostró que presentaban una resistencia mucho mayor a desarrollar comportamientos debidos al dolor que los ratones genéticamente intactos cuando se tenía en cuenta la hipersensibilidad. Por consiguiente, en los ratones con el receptor σ_1 desactivado la capsaicina no indujo hipersensibilidad mecánica, se redujeron ambas fases del dolor inducido por formalina y se atenuaron fuertemente la hipersensibilidad al frío y mecánica tras la ligadura parcial del nervio ciático o tras el tratamiento con paclitaxel, que son modelos de dolor neuropático. Muchas de estas acciones se confirmaron utilizando antagonistas del receptor σ_1 y propiciaron la promoción de un compuesto, S1RA, a ensayos clínicos para el tratamiento

de estados de dolor diferentes. El compuesto S1RA ejerció una reducción sustancial del dolor neuropático y del estado anhedónico tras una lesión nerviosa (es decir, afecciones de dolor neuropático) y, tal como se ha demostrado en un modelo de autoadministración instrumental, los ratones con lesiones nerviosas, pero que no eran ratones sometidos a una intervención simulada, adquirieron la respuesta instrumental para obtenerlo (supuestamente para conseguir aliviar el dolor), lo cual indica que el antagonismo del receptor σ_1 alivia el dolor neuropático y también hace frente a algunas enfermedades concomitantes (es decir, la anhedonia, un síntoma fundamental de la depresión) relacionadas con estados de dolor.

El dolor es multimodal en naturaleza, debido a que en casi todos los estados de dolor participan diversos mediadores, vías de señalización y mecanismos moleculares. Por consiguiente, las terapias monomodales no consiguen proporcionar un alivio completo del dolor. En la actualidad, la combinación de terapias existentes es una práctica clínica habitual y se están realizando numerosos esfuerzos centrados en evaluar la mejor combinación de fármacos disponibles en ensayos clínicos [Mao J, Gold MS, Backonja M. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J. Pain* 12, 157–166 (2011)]. Por ende, se necesitan con urgencia agentes terapéuticos innovadores para satisfacer esta necesidad médica no cubierta.

Tal como se ha mencionado previamente, los opioides se encuentran entre los analgésicos más potentes pero también son responsables de diversos efectos secundarios los cuales limitan considerablemente su uso.

Por lo tanto, se sigue necesitando descubrir compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor, que sean eficaces y además presenten la selectividad deseada, y que tengan unas propiedades de "accesibilidad farmacológica" buenas, es decir, unas buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Así pues, el problema técnico se puede formular por lo tanto como el descubrimiento de compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor.

En vista de los resultados existentes de las terapias y prácticas clínicas disponibles en la actualidad, la presente invención ofrece una solución al combinar en un solo compuesto la unión como ligando a dos receptores diferentes relevantes para el tratamiento del dolor. Esto se consigue principalmente proporcionando el compuesto de acuerdo con la invención que se une tanto al receptor opioide μ como al receptor σ_1 .

Sumario de la invención

En esta invención, se identificó una familia de derivados de piperidina estructuralmente diferentes que presentan una actividad farmacológica dual frente tanto al receptor sigma (σ) como al receptor opioide μ y, por lo tanto, se resuelve el problema anterior de identificación de tratamientos del dolor mejorados o alternativos proporcionando tales compuestos duales.

La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor σ_1 y al receptor opioide μ para su uso en el tratamiento del dolor.

Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea < 100 nm para ambos receptores, el receptor opioide μ y el receptor σ_1 , se trata de una realización muy preferida.

La invención se refiere en un aspecto principal a un compuesto de fórmula general (V) como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una familia de derivados de piperidina estructuralmente diferentes que presentan una actividad farmacológica dual frente tanto al receptor sigma (σ) como al receptor opioide μ y, por lo tanto, se resuelve el problema anterior de identificación de tratamientos del dolor mejorados o alternativos proporcionando tales compuestos duales.

La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor σ_1 y al receptor opioide μ para su uso en el tratamiento del dolor.

Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea < 100 nm para ambos receptores, el receptor opioide μ y el receptor σ_1 , se trata de una realización muy preferida.

El solicitante ha descubierto sorprendentemente que el problema en el que se basa la presente invención se puede

resolver utilizando un método analgésico equilibrado multimodal en el que se combinan dos actividades sinérgicas diferentes en un único fármaco (es decir, ligandos duales que son bifuncionales y se unen a MOR y al receptor σ_1), de este modo se incrementa la analgesia opioide a través de la activación de σ_1 sin incrementar los efectos secundarios no deseables. Esto respalda el valor terapéutico de un compuesto dual MOR/receptor σ_1 , de modo que el componente de unión al receptor σ_1 actúe como adyuvante intrínseco del componente de unión a MOR.

Esta solución ofrecía la ventaja de que los dos mecanismos se complementen el uno al otro con el fin de tratar el dolor y el dolor crónico utilizando dosis necesarias menores y mejor toleradas basándose en el fomento de la analgesia pero evitando los eventos adversos de los agonistas del receptor opioide μ .

Un compuesto dual que es capaz de unirse tanto al receptor opioide μ como el receptor σ_1 presenta un potencial terapéutico muy valioso ya que se obtiene una analgesia excepcional (incrementada en comparación con la potencia del componente opioide solo) con un perfil de efectos secundarios reducido (un mayor margen de seguridad en comparación con el del componente opioide solo) frente a las terapias opioides existentes.

Convenientemente, los componentes duales de acuerdo con la presente invención presentarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor σ_1 y agonismo de MOR. Cabe destacar, sin embargo, que ambas funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también se subdividen según su efecto en subfuncionalidades como agonismo parcial o agonismo inverso. Por consiguiente, las funcionalidades del compuesto dual se deben tener en cuenta dentro de un margen relativamente amplio.

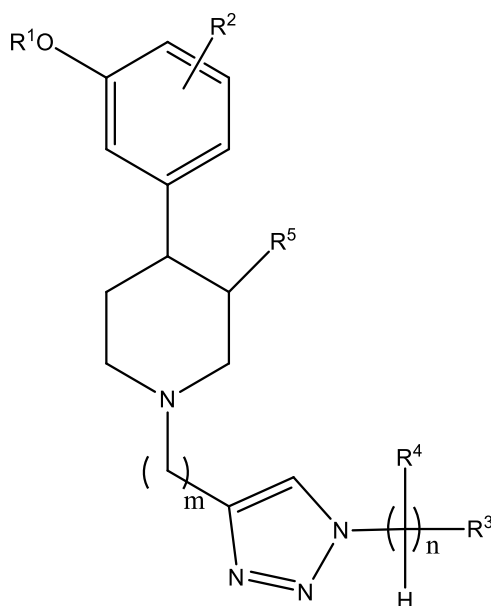
Un antagonista de uno de los receptores nombrados bloquea o reduce las respuestas mediadas por los agonistas. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

Un agonista de uno de los receptores nombrados incrementa la actividad del receptor por encima de su nivel basal. Las subfuncionalidades conocidas son agonistas totales o agonistas parciales.

Además, los dos mecanismos se complementan el uno al otro ya que los agonistas de MOR solamente son marginalmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 presentan efectos excepcionales en modelos de dolor neuropático preclínicos. Así pues, el componente del receptor σ_1 aporta acciones analgésicas excepcionales en el dolor resistente a opioides. Por último, el método dual presenta ventajas claras frente a los agonistas de MOR en el tratamiento del dolor crónico, ya que se necesitarían dosis menores y mejor toleradas basándose en el fomento de la analgesia pero no de los eventos adversos de los agonistas de MOR.

Otra ventaja del uso de ligandos múltiples diseñados es un menor riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas en comparación con los cócteles o fármacos multicomponente, lo cual supone que las propiedades farmacocinéticas sean más simples y que se produzca menos variabilidad entre los pacientes. Además, este método puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente y aumentar la aplicación terapéutica en lo que respecta a los fármacos monomecanísticos al hacer frente a etiologías más complejas. También se contempla como un modo para mejorar el producto de I+D obtenido utilizando el método de "un fármaco-una diana", que ha sido cuestionado durante los últimos años [Bornot A, Bauer U, Brown A, Firth M, Hellawell C, Engkvist O. Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective. *J. Med. Chem*, 56, 1197–1210 (2013)].

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (V):



(V),

5 donde

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

10

R¹ es -COR⁶, -CONR⁸R⁹, -COCR⁶R⁷NR⁸R⁹, alquilo C₁-₄ sustituido o no sustituido;

R² es hidrógeno,

15

R³ es arilo sustituido o no sustituido seleccionado entre fenilo y naftilo, o heterociclilo seleccionado entre pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, piperidina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

20

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-₄ sustituido o no sustituido, preferiblemente es hidrógeno o -CH₂OH;

R⁵ es hidrógeno;

25

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes unos de otros y se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-₄ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, primidina, piperidina, bezofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, o bencilo sustituido o no sustituido, R⁶ y R⁷ junto con su átomo conector forman un anillo cicloalquílico saturado de 5 o 6 miembros no sustituido; y

30

donde

35

cualquier arilo que esté sustituido está sustituido con uno o más de halógeno, -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -Oalquilo C₁-₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno, -CN, o -alquilo C₁-₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno,

40

cualquier cicloalquilo o heterociclilo que esté sustituido está sustituido con uno o más de halógeno, -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -Oalquilo C₁-₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno, -CN, o -alquilo C₁-₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno, y

45

cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo u O-alquilo que esté sustituido está sustituido con uno o más de halógeno, -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, u -Oalquilo C₁-₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno.

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

5

Cuando los diferentes radicales R¹ a R⁸ se presentan en forma simultánea en las diferentes Fórmulas de la presente invención pueden ser idénticos o diferentes.

10

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca, p. ej., –CH₃ y –CH₂–CH₃. En estos radicales, alquilo C_{1–2} representa alquilo C1 o C2, alquilo C_{1–3} representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C_{1–4} representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C_{1–5} representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C_{1–6} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C_{1–7} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C_{1–8} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C_{1–10} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C_{1–18} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1–metilpropilo, 2–metilpropilo, 1,1–dimetiletilo, pentilo, 1,1–dimetilpropilo, 1,2–dimetilpropilo, 2,2–dimetilpropilo, hexilo, 1–metilpentilo, si están sustituidos también CHF₂, CF₃ o CH₂OH, etc. Preferentemente, se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "alquilo" se refiere a alquilo C_{1–8} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente se refiere a alquilo C_{1–6} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente se refiere a alquilo C_{1–4} como metilo, etilo, propilo o butilo.

15

20

25

Se sobreentiende que el término "alqueno" se refiere a hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca grupos como, p. ej., –CH=CH–CH₃. Los radicales alqueno son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2–propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alqueno" se refiere a alqueno C_{2–10} o alqueno C_{2–8} como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o se refiere a alqueno C_{1–6} como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o se refiere a alqueno C_{1–4} como etileno, propileno o butileno.

30

Se sobreentiende que el término "alquino" se refiere a hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca grupos como, p. ej., –C≡C–CH₃ (1–propinilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alquino" se refiere a alquino C_{2–10} o alquino C_{2–8} como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquino C_{2–6} como etino, propino, butino, pentino o hexino; o se refiere a alquino C_{2–4} como etino, propino, butino, pentino o hexino.

35

40

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos (sin un heteroátomo en el anillo) saturados o insaturados (pero no aromáticos), que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Además, cicloalquilo C_{3–4} representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C_{3–5} representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C_{3–6} representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C_{3–7} representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C_{3–8} representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C_{4–5} representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C_{4–6} representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C_{4–7} representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C_{5–6} representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C_{5–7} representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Algunos ejemplos son ciclopropilo, 2–metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo. Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C_{3–8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o se refiere a cicloalquilo C_{3–7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; o es cicloalquilo C_{3–6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

45

50

En relación con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino y O–alquilo – a menos que se defina de otro modo –, se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "sustituido" se refiere al reemplazo de al menos un radical de hidrógeno en un átomo de carbono por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, –C(O)OH, u –Oalquilo C_{1–4} que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br). Es posible que haya más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con sustituyentes idénticos o diferentes. Esto incluye, por ejemplo, que se reemplacen tres hidrógenos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF₃, o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej., –CH(OH)–CH=CH–CHCl₂.

55

60

Es posible que haya más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con sustituyentes idénticos o diferentes. Esto incluye, por ejemplo, que se reemplacen tres hidrógenos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF₃, o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej., –CH(OH)–CH=CH–CHCl₂.

65

En el contexto de esta invención se sobreentiende que haloalquilo hace referencia a un alquilo que está sustituido una vez o varias veces por un halógeno (seleccionado a partir de F, Cl, Br, I). Abarca p. ej., –CH₂Cl, –CH₂F, –CHCl₂, –CHF₂, –CCl₃, –CF₃ y –CH₂–CHCl₂. Preferentemente se sobreentiende que haloalquilo en el contexto de la invención

es alquiloC1–4 sustituido por halógeno que representa alquilo C1–, C2–, C3– o C4 sustituido por halógeno. Los radicales alquilo sustituidos por halógeno son entonces preferentemente metilo, etilo, propilo y butilo. Los ejemplos preferidos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$.

- 5 En el contexto de la presente invención se sobreentiende que haloalcoxi hace referencia a un $-\text{O}-$ alquilo como sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado a partir de F, Cl, Br, I). Abarca p. ej., $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_2-\text{CHCl}_2$. Preferentemente, se sobreentiende que haloalcoxi en el contexto de esta invención es alquiloC1–4 sustituido por halógeno que representa alcoxi C1–, C2–, C3– o C4 sustituido por halógeno. Los radicales alquilo sustituidos por halógeno son entonces preferentemente O–metilo, O–etilo, O–propilo, y O–butilo. Ejemplos preferidos incluyen $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$, y $-\text{OCF}_3$.

- Más preferentemente en relación con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O–alquilo, se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término "sustituido" se refiere a que cualquier alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O–alquilo que esté sustituido está sustituido con uno o más de halógeno (F, Cl, I, Br), $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, u O–alquilo C1–4 que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br).

- Se sobreentiende que el término "arilo" se refiere a sistemas anulares con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en solamente uno de los anillos. Algunos ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los radicales 9H–fluorenilo o antracenilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Más preferentemente, se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo o antracenilo, preferentemente se refiere a fenilo.

- En el contexto de la presente invención se sobreentiende que alquilarilo significa un grupo arilo (ver arriba) conectado a otro átomo a través de un alquilo C1–6 (ver arriba) que puede estar ramificado o ser lineal y no está sustituido o está sustituido una vez o varias veces.

- Preferentemente alquilarilo se sobreentiende como que hace referencia a un grupo arilo (ver arriba) como conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos ($-\text{CH}_2-$). Más preferentemente alquilarilo es bencilo (es decir $-\text{CH}_2$ –fenilo).

- En el contexto de la presente invención alquilheterociclilo se sobreentiende como que hace referencia a un grupo heterociclilo que está conectado a otro átomo a través de alquilo C1–6 (ver arriba) que puede estar ramificado o ser lineal y no está sustituido o está sustituido una vez o varias veces. Preferentemente alquilheterociclilo se sobreentiende como que hace referencia a un grupo heterociclilo (ver arriba) como conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos ($-\text{CH}_2-$). Más preferentemente alquilheterociclilo es $-\text{CH}_2$ –piridina.

- En el contexto de la presente invención alquilocicloalquilo se sobreentiende como que hace referencia a un grupo cicloalquilo que está conectado a otro átomo a través de alquilo C1–6 (ver arriba) que puede estar ramificado o ser lineal y no está sustituido o está sustituido una vez o varias veces. Preferentemente alquilocicloalquilo se sobreentiende como que hace referencia a un grupo cicloalquilo (ver arriba) como conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos ($-\text{CH}_2-$). Más preferentemente alquilocicloalquilo es $-\text{CH}_2$ –ciclopropilo.

- Se sobreentiende que un radical o grupo heterociclilo (también denominado heterociclilo en adelante) se refiere a sistemas anulares heterocíclicos, con al menos un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede estar sustituido una o varias veces.

- Los ejemplos de heterociclilos no aromáticos incluyen heteroarilos tales como furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrolidina, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo–1,2,5–tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.

Los subgrupos dentro de los heterociclilos como se entiende en la presente incluyen heteroarilos y heterociclilos no aromáticos.

- el heteroarilo (que es equivalente a radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos a partir del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o dos anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona a partir de furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrolo, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indolo, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;
- el heterociclilo no aromático es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo, donde este (o estos) anillo(s) entonces no son aromáticos, contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos de los cuales uno o ambos anillos, donde este uno o estos dos anillos entonces no son aromáticos,

contiene(n) uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona a partir de oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, indeno, 2,3-dihidroindeno (indano), tetrahidropiran, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropiran, piperidina, oxopirrolidina, y pirrolidina.

Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "heterociclilo" se define como un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente, se trata de un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

Ejemplos preferidos de heterociclilos incluyen oxazepam, pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, indene, 2,3-dihidroindene, benzofuran, benzimidazol, indazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropiran, morfolina, indolina, furan, triazol, isoxazol, pirazol, tiofene, benzotiofene, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol and quinazolina, especialmente es piridina, pirazina, indazol, benzodioxano, tiazol, benzotiazol, morfolina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, piperidina, tiofene, indol, benzimidazol, pirrolo[2,3b]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepano y pirrolidina.

En el contexto de esta invención se sobreentiende que oxopirrolidina hace referencia a pirrolidin-2-ona.

En relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluido alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluso alquil-heterociclilo), se sobreentiende que el término "sustituido" – a menos que se defina de otro modo – se refiere a la sustitución del sistema anular del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, siendo R_x y R_y independientemente H o un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxi) sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un -S-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, saturado o insaturado; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido.

Más preferentemente, en relación con arilo (incluso alquil arilo) se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término "sustituido" se refiere a que cualquier arilo (incluso alquil arilo) que esté sustituido está sustituido con uno o más de halógeno (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -Oalquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN, o -alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br).

Más preferentemente en relación con cicloalquilo (incluso alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluso alquil-heterociclilo), se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término "sustituido" se refiere a que cualquier cicloalquilo y heterociclilo (también en un alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) que está sustituido por uno o más de halógeno (F, Cl, I, Br), -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -OC alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br).

Además de las sustituciones mencionadas anteriormente, en relación con cicloalquilo (incluso alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluso alquilheterociclilo) a saber heterociclilos no aromáticos (incluso alquil-heterociclilos no aromáticos), se sobreentiende que sustituido, a menos que se defina lo contrario, hace referencia a la sustitución del sistema anular del cicloalquilo o alquil cicloalquilo, heterociclilo no aromático o alquil heterociclilo no aromático con



o =O.

El término "grupo de partida" significa un fragmento molecular que se aparta con un par de electrones en un clivaje de enlace heterolítico. Los grupos de partida pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos de partida aniónicos comunes son haluros tales como Cl⁻, Br⁻, y I⁻, y ésteres de sulfonato, tales como tosilato (TsO⁻).

Se debe sobreentender que el término "sal" se refiere a cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en la que asume una forma iónica o está cargado y está acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Este término también incluye complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están formados a través de interacciones iónicas.

En el contexto de esta invención, la expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a cualquier sal que es tolerada

fisiológicamente (en la mayoría de los casos quiere decir que no es tóxica – especialmente no provocada por el contracción) si se utiliza de forma adecuada para un tratamiento especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos o se aplica a estos.

- 5 Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención – normalmente un ácido (desprotonado) – como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que sea tolerado fisiológicamente – especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son particularmente preferidas y también aquéllas con NH_4 , pero en particular las sales de (mono)– o (di)sodio, (mono)– o (di)potasio, magnesio o calcio.

10 Las sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención como catión con al menos un anión que sea tolerado fisiológicamente – especialmente si se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Esta expresión también incluye en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que sean tolerados fisiológicamente – especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma cristalina o en forma de compuestos libres como una base o ácido libre.

- 25 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un solvato de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. Los métodos de solvatación por lo general son conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Se debe sobreentender que el término "solvato" de acuerdo con esta invención se refiere a cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto esté unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (muy probablemente un disolvente polar) . Los ejemplos especialmente preferidos incluyen hidratos y alcoholatos, como metanolatos o etanolatos.

30 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármacos" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos Derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales Derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes Derivados de los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krogsgaard–Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

45 A menos que se especifique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos con las estructuras de la presente salvo por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N quedan contemplados por el alcance de esta invención.

En una realización preferida de un compuesto de la fórmula general V descrito anteriormente

- 50 m es 1;
y/o
- 55 n es 0 o 1;
 R^1 es $-\text{COR}^6$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{COCR}^6\text{R}^7\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$ o $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OCH}_3$;
y/o
- 60 R^2 es hidrógeno;
y/o
- 65 R^3 es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida;

y/o

R⁴ es hidrógeno o -CH₂OH;

5 y/o

R⁵ es hidrógeno;

y/o

10 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes unos de otros y se seleccionan entre hidrógeno, -CH₃, -CHCOOH, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(NH₂)C₃H₇, -CH(COOH)C₃H₇, fenilo sustituido, pirrolidina no sustituida, bencilo no sustituido, o R⁶ y R⁷ junto con su átomo de carbono conector forman un ciclohexilo no sustituido.

15 En otra realización preferida de un compuesto de fórmula general V descrito anteriormente,

m es 1;

n es 0 o 1;

20 R¹ es -COR⁶, -CONR⁸R⁹, -COCR⁶R⁷NR⁸R⁹, -CH₃, -C₂H₄OCH₃ o -C₃H₆OCH₃;

R² es hidrógeno;

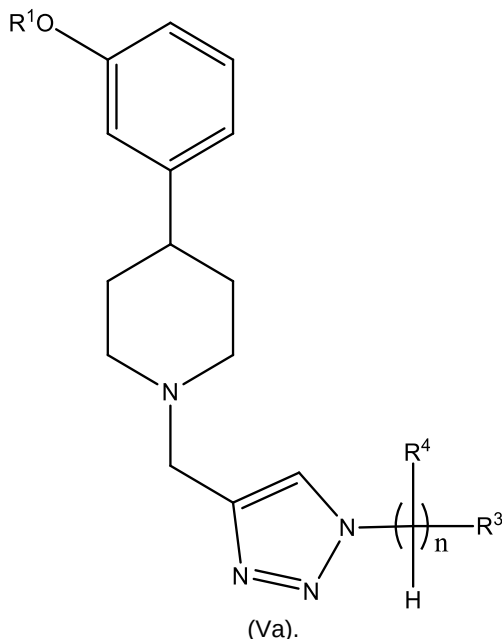
25 R³ es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida;

R⁴ es hidrógeno o -CH₂OH;

R⁵ es hidrógeno; y

30 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes unos de otros y se seleccionan entre hidrógeno, -CH₃, -CHCOOH, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(NH₂)C₃H₇, -CH(COOH)C₃H₇, fenilo sustituido, pirrolidina no sustituida, bencilo no sustituido, o R⁶ y R⁷ junto con su átomo de carbono conector forman un ciclohexilo no sustituido.

35 En estas dos realizaciones, la fórmula general V se puede escribir como la fórmula Va:



40 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general V, el compuesto se selecciona entre

- etilcarbamato de 3-(1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 1-((1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(3-metoxifenil)piperidina,
- acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,

45

- ácido 4-((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)benzoico,
- isobutirato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 5 • 4-(3-metoxifenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- dimetilcarbarnato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- acetato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 4-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 10 • 2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- ácido (*S*)-3-metil-2-(3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)butanoico,
- ácido 2-((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)acético,
- 15 • 3-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- 5-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- 2-(4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-feniletanol,
- pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 2-amino-3-fenilpropanoato de (*S*)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo y
- 20 • 1-aminociclohexanocarboxilato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

- 25 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general V, el compuesto se selecciona entre

- etilcarbarnato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 30 • 1-((1-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(3-metoxifenil)piperidina,
- acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- ácido 4-((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)benzoico,
- isobutirato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 35 • 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-metoxifenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- dimetilcarbarnato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- acetato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 40 • 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 4-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- 3-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- 5-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- 2-(4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-feniletanol,
- 45 • pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 2-amino-3-fenilpropanoato de (*S*)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo y
- 1-aminociclohexanocarboxilato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo;

- 50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

- En otra realización muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general V, el compuesto se selecciona entre

- 55
- etilcarbarnato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
 - acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
 - ácido 4-((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)benzoico,
 - 60 • isobutirato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
 - 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
 - 4-(3-metoxifenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
 - dimetilcarbarnato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,

- acetato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 4-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- pirrolidin-2-carboxilato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 5 • 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo y
- 1-aminociclohexanocarboxilato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, II, III, IV o V, el compuesto se selecciona entre

- 15 • etilcarbamato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- ácido 4-((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenil)piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)benzoico,
- isobutirato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 20 • 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-metoxifenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- dimetilcarbamato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- acetato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 25 • 4-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

En otra realización sumamente preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general V, el compuesto se selecciona entre

- acetato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo y
- 35 • acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

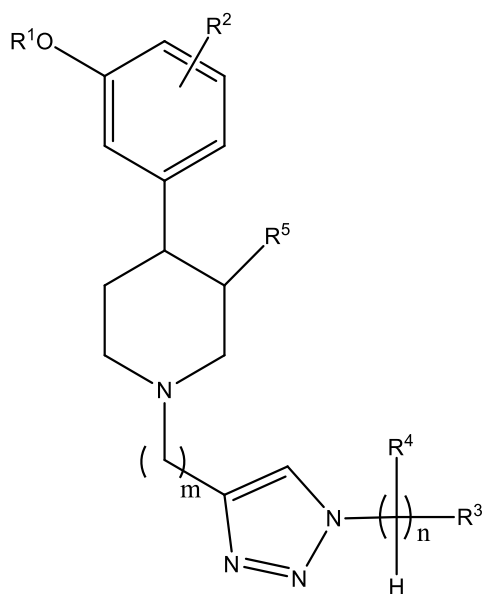
Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor $\sigma 1$ y el receptor opioide μ , es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúen como ligandos duales del receptor $\sigma 1$ y el receptor opioide μ , y especialmente los compuestos con una unión expresada como K_i que sea < 100 nm para ambos receptores.

A continuación, se utiliza la frase "compuesto de la invención". Esta frase se debe sobreentender como cualquier compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula general V.

Los compuestos de la invención pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (p. ej., *Z*, *E*). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros independientes y sus mezclas quedan contemplados por el alcance de la presente invención.

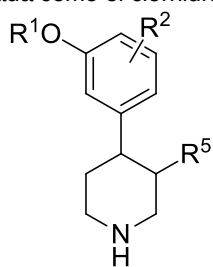
En general, los procesos se describen a continuación en la parte experimental. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales.

Un aspecto preferido de la invención también es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula V,



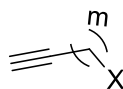
(V),

- 5 donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n y m son como se han definido para la Fórmula V anteriormente, donde un compuesto de fórmula VI o su sal adecuada como el clorhidrato



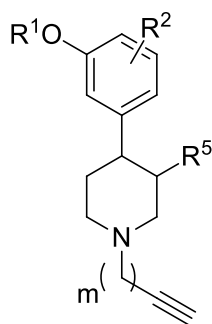
(VI),

- 10 donde R¹, R² y R⁵ son como se han definido para la fórmula V anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de acuerdo con la fórmula VIII en las condiciones del Paso 2



(VIII),

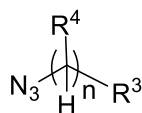
- 15 donde m es como se ha definido para la fórmula V anteriormente, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula VII,



(VII)

donde R^1 , R^2 , R^5 y m son como se han definido para la fórmula V anteriormente.

Preferentemente, a continuación se hace reaccionar dicho compuesto de acuerdo con la fórmula VII con un compuesto de acuerdo con la fórmula IX en las condiciones del Paso 3



(IX)

donde R^3 , R^4 y n son como se han definido para la fórmula V anteriormente, en las condiciones del Paso 3, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (V),

donde X es un grupo saliente como un halógeno o sulfato como cloro,

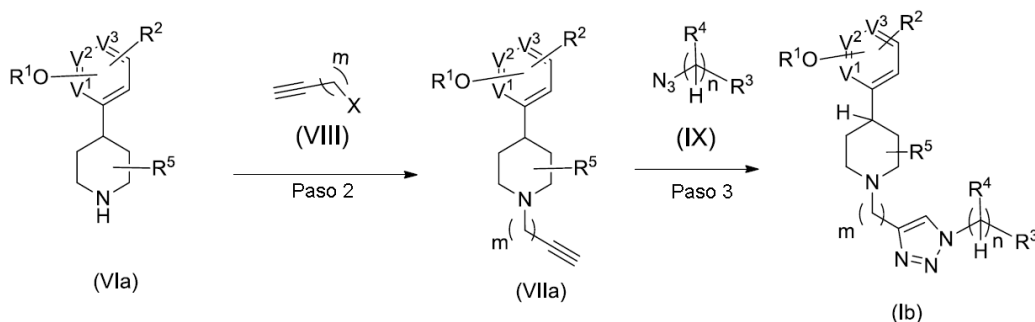
donde la reacción del Paso 2 de dichos compuestos de fórmula general (VI) con dichos compuestos de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente aprótico;

donde la reacción del Paso 3 de dichos compuestos de fórmula general (VII) con dichos compuestos de fórmula (IX) se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre y ascorbato de sodio en una mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua.

Preferentemente, en la reacción del Paso 2 anterior, la base es Et_3N , el disolvente aprótico es tetrahidrofurano (THF) y/o la reacción se lleva a cabo preferentemente en un intervalo de temperatura de 25–75 °C. Se puede incrementar la temperatura utilizando métodos convencionales o utilizando microondas.

Preferentemente, en la reacción del Paso 3 anterior, la sal de cobre es $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, la mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua es una mezcla de $t-BuOH:H_2O$ 1:1 y/o la reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

Resumiendo, esto proporciona el siguiente Esquema:



Los productos de reacción obtenidos se pueden purificar, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar los enantiómeros individuales ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida de un compuesto de la invención es la forma cristalina, incluida dicha forma en una composición farmacéutica. En el caso de las sales y también los solvatos de los compuestos de la invención, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser atóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención contemple todas estas formas.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula general V, o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas,

cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida.

- 5 Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábica, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de compresión, por ejemplo, estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

- 15 Las composiciones orales sólidas se pueden preparar mediante métodos convencionales de mezcla, relleno o compresión. Se pueden utilizar operaciones de mezcla reiteradas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que empleen grandes cantidades de rellenos. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación húmeda o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

- 20 Las composiciones farmacéuticas también se pueden adaptar para la administración parenteral, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria adecuada. Se pueden utilizar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, tamponantes o surfactantes.

- 25 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando métodos estándar tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas españolas y estadounidenses, y en textos de referencia similares.

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

- 35 Por lo general, la cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que se desee tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, estando las dosis diarias totales típicas comprendidas en el intervalo de 0.1 a 1000 mg/kg/día.

- Los compuestos y las composiciones de esta invención se pueden utilizar con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o se pueden proporcionar como una composición independiente que se puede administrar al mismo tiempo o en un momento diferente.

- 40 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención o una de sus sales o isómeros farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento.

- 45 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula general V, o una de sus sales o isómeros farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor. Preferentemente, el dolor es dolor de medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Esto puede incluir alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

- 50 La presente invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos. Estas representaciones se presentan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la naturaleza general de la presente invención.

EJEMPLOS:

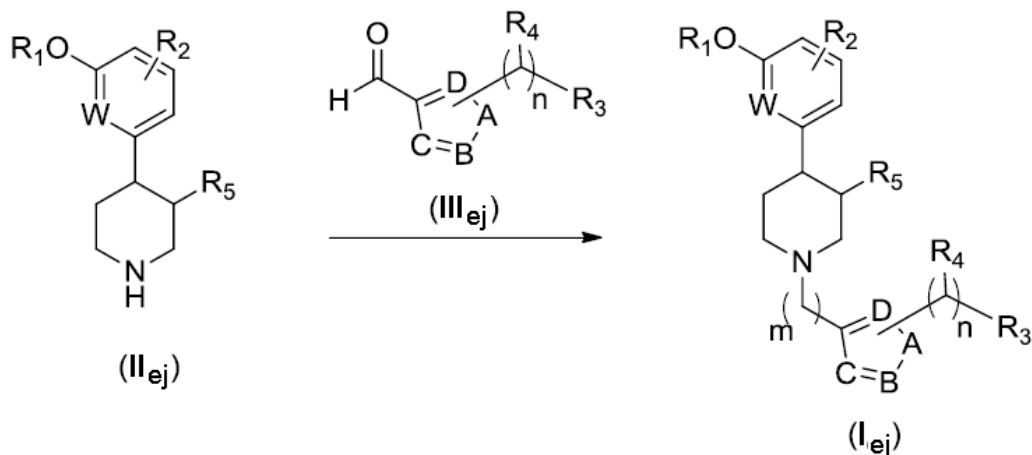
Parte experimental general (métodos y equipo para la síntesis y el análisis)

- 55 Todos los disolventes utilizados para la síntesis fueron de calidad p.a.

MÉTODO I

- 60 Se describe un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I_{ej}), donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, B, C, D, W, n y m tienen los significados que se han definido anteriormente (siendo "A", "B", "C" y "D" equivalentes a "X", "Y", "Z", "W" en la descripción anterior, respectivamente, y siendo "W" equivalente a "V¹" en la descripción anterior), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II_{ej}), o su sal adecuada tal como el clorhidrato, con un compuesto de fórmula general (III_{ej}) según se describe en el Esquema 1:

- 65 Esquema 1:

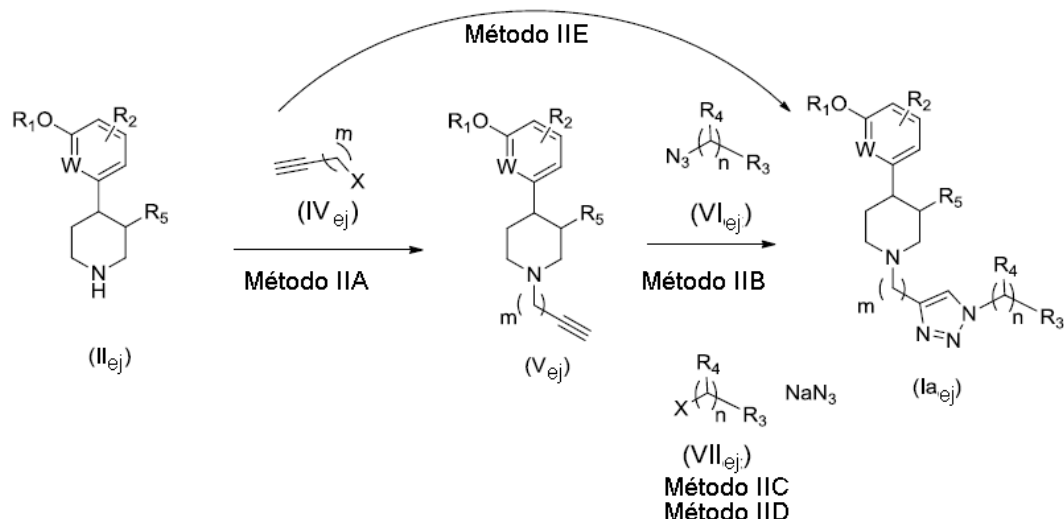


La reacción de aminación reductiva de los compuestos de fórmula (II_{ej}) y (III_{ej}) se lleva a cabo preferentemente con un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente aprótico, preferentemente dicloroetano, en presencia de una base orgánica, preferentemente diisopropiletilamina.

MÉTODO II

Se describe un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ia_{ej} y Ib_{ej}), donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, W, n y m tienen los significados que se han definido anteriormente (siendo "W" equivalente a "V¹" en la descripción anterior), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II_{ej}) con un compuesto de fórmula (IV_{ej}), donde X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno o sulfonato, y la reacción del intermedio (V_{ej}) resultante con reactivos adecuados tales como (VI_{ej}), (VII_{ej}) u (VIII_{ej}) para obtener los triazoles (Ia_{ej}) y (Ib_{ej}). Según se indica en el Esquema 2, se pueden utilizar diferentes métodos en la realización práctica de estas dos reacciones. En algunos casos, el intermedio (V_{ej}) se puede aislar, pero en otros casos los dos pasos se pueden llevar a cabo en un único recipiente (procedimiento "one-pot"). Los compuestos de fórmula (IV_{ej}) y los reactivos de fórmula (VI_{ej}), (VII_{ej}) u (VIII_{ej}) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar siguiendo métodos convencionales descritos en la bibliografía. Como alternativa, algunas de las azidas se pueden preparar *in situ*.

Esquema 2:



En el Método IIA, la reacción de los compuestos de fórmula general (II_{ej}) con compuestos de fórmula (IV_{ej}), donde X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno o sulfonato, se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente Et₃N, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano (THF) a una temperatura comprendida en el intervalo de 25–75 °C, utilizando calentamiento convencional o un reactor de microondas.

En el Método IIB, la reacción de los compuestos de fórmula (V_{ej}) con azidas de fórmula general (VI_{ej}) se lleva a cabo

en presencia de una sal de cobre, preferentemente $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, y ascorbato de sodio, en una mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua, preferentemente una mezcla de $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1 a temperatura ambiente.

En el Método IIC, la azida se genera *in situ*. El precursor de la azida (VII_{ej}), donde X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno o sulfonato, se trata con azida sódica y una sal de cobre, preferentemente CuI, en un disolvente orgánico, preferentemente dimetilformamida, a 100 °C utilizando irradiación de microondas. Como alternativa, se pueden añadir algunos aditivos, tales como N_1,N_2 -dimetiletan-1,2-diamina (DMEDA) y ascorbato de sodio, a la mezcla de reacción.

En el Método IID, el precursor de la azida de fórmula general (VII_{ej}) se trata con azida sódica en una mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua, preferentemente una mezcla de $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1, a 100 °C utilizando irradiación de microondas durante un tiempo adecuado tal como 1 h o hasta que la reacción haya finalizado. A continuación, la azida formada *in situ* se trata con compuestos de fórmula general (V_{ej}) en presencia de una sal de cobre, preferentemente $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, y ascorbato de sodio a temperatura ambiente.

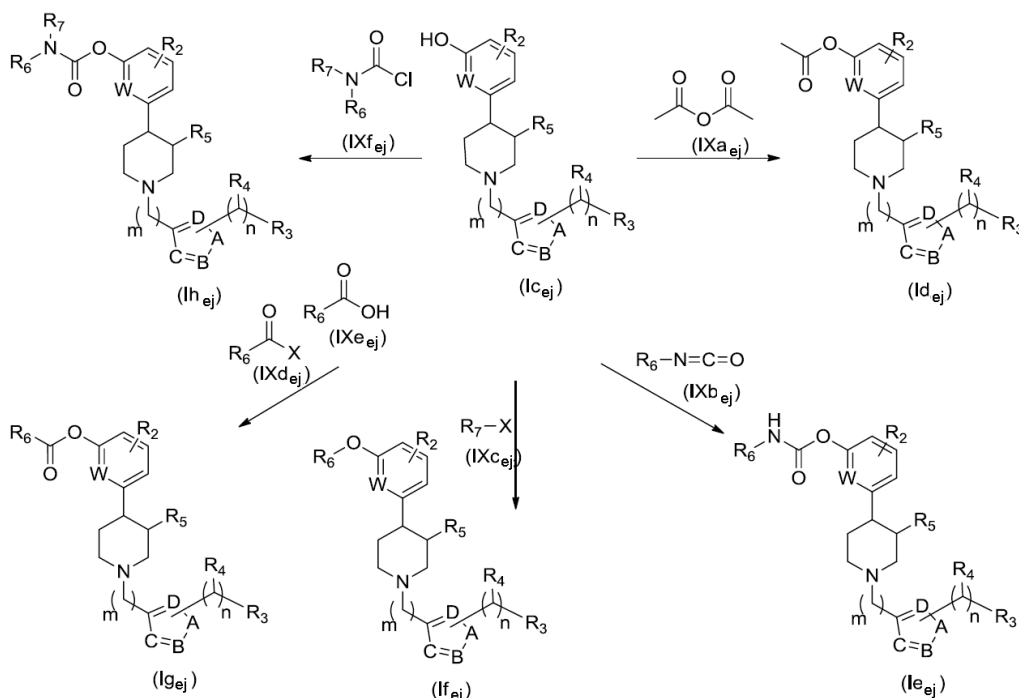
En el Método IIE, los intermedios de fórmula general (Ia_{ej}) se preparan en un procedimiento "one-pot" que comprende la reacción de los compuestos de fórmula general (II_{ej}) y bromuro de propargilo en presencia de una base, preferentemente Et_3N , en agua a temperatura ambiente durante 1 h o hasta que la reacción haya finalizado y a continuación se añaden los compuestos de fórmula general (VI_{ej}) en presencia de una sal de cobre, preferentemente CuI, a temperatura ambiente (*Tetrahedron* 2005, 61, 9331–9337).

Cuando proceda, los intermedios racémicos de fórmula general (II_{ej}) o los compuestos finales de fórmula general (I_{ej}) se pueden resolver para obtener sus enantiómeros mediante métodos convencionales de resolución tales como, por ejemplo, cromatografía quiral, cristalización de las sales diastereoméricas, etc.

De este modo, los productos de reacción obtenidos se pueden purificar, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar los enantiómeros individuales ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

Método III

Esquema 3:



El proceso para la preparación de los intermedios de fórmula (Id_{ej} – If_{ej}), donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A, B, C, D, W, m y n tienen los significados que se han definido anteriormente (siendo "A", "B", "C" y "D" equivalentes a "X", "Y", "Z" y

“W” en la descripción anterior, respectivamente, y siendo “W” equivalente a “V¹” en la descripción anterior), de acuerdo con el Esquema 3, comprende la reacción de los compuestos de fórmula (Ic_e) con un compuesto de fórmula (IXa_e-d_e), donde X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, en presencia de una base, preferentemente piridina, Et₃N, NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, de forma alternativa en presencia de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, en un intervalo de temperatura de 0 a 120 °C, en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetona, acetonitrilo o THF; de forma alternativa, las reacciones se pueden llevar a cabo en un reactor de microondas.

Como alternativa, los compuestos (Ige_i) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos (Ic_{ei}) con un ácido carboxílico de fórmula (IXe_{ei}) en presencia de un agente activante, preferentemente clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC-HCl), y 4-dimetilaminopiridina como aditivo, en un disolvente orgánico, preferentemente diclorometano.

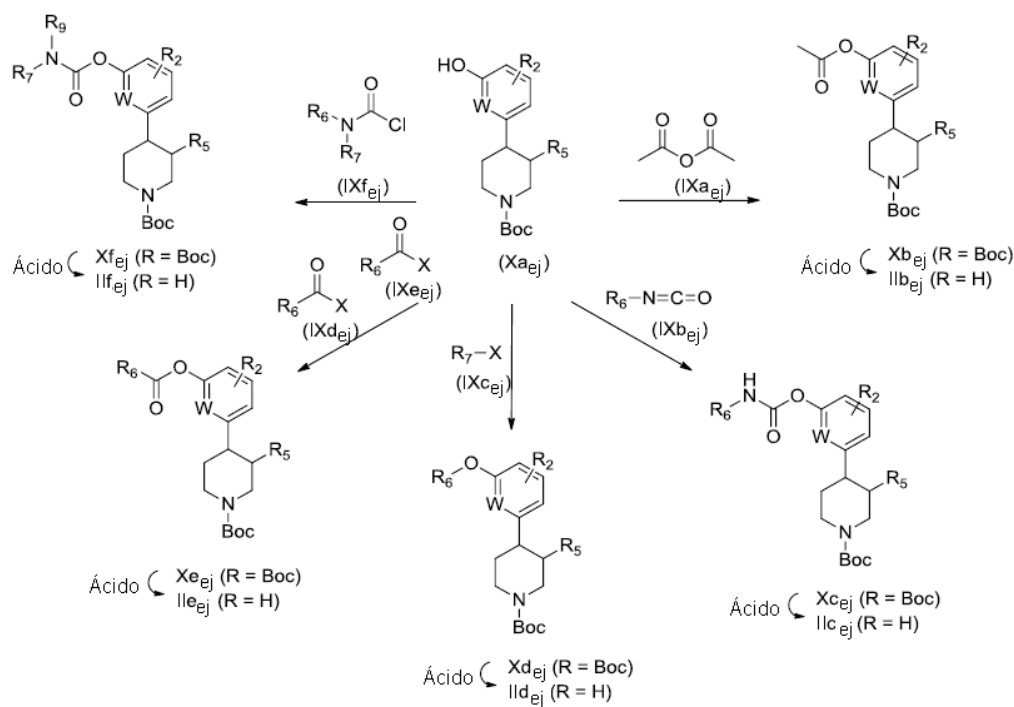
En algunos casos, fue necesario un paso de desprotección final adicional para obtener los compuestos de fórmula (Ie_{ei}) y (Ige_{ei}), preferentemente en un medio ácido, preferentemente HCl en un disolvente orgánico, preferentemente 1,4-dioxano, o ácido trifluoroacético.

Síntesis de los intermedios de fórmula general (II_{ei})

En algunos casos, los compuestos de fórmula (II_{ej}) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden obtener mediante métodos convencionales. Como alternativa, el compuesto de fórmula (II_{ej}) se puede obtener siguiendo diferentes métodos:

Método IV

Esquema 4



El proceso para la preparación de los intermedios de fórmula general (IIb_{ej}-f_{ej}), donde W, R₂, R₅, R₆ y R₇ tienen los significados que se han definido anteriormente (siendo “A”, “B”, “C” y “D” equivalentes a “X”, “Y”, “Z” y “W” en la descripción anterior, respectivamente, y siendo “W” equivalente a “V¹” en la descripción anterior), de acuerdo con la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 4, que comprende:

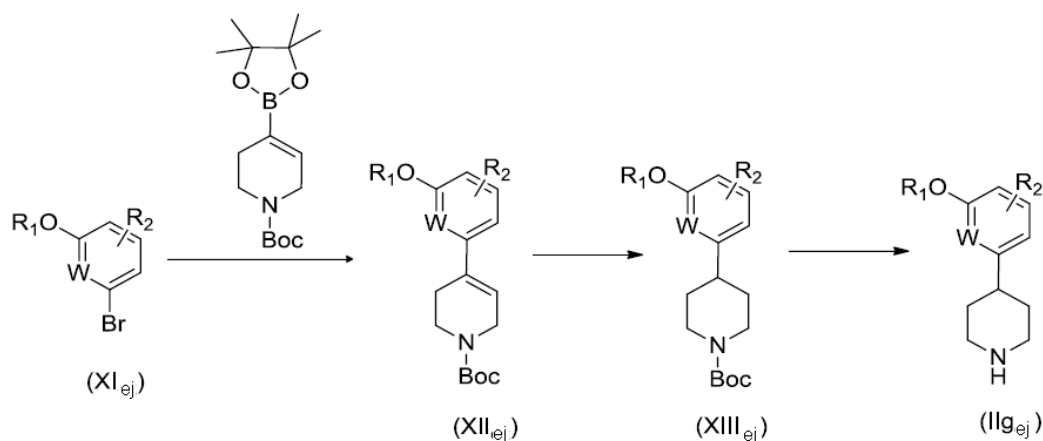
a) La reacción de los compuestos de fórmula (Xa_{ei}) con un compuesto de fórmula (IXa_{ei}-d_{ei} y f_{ei}), donde X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno, en presencia de una base, preferentemente piridina, Et₃N, NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, de forma alternativa en presencia de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, en un intervalo de temperatura de 0 a 120 °C, en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano, tolueno, acetona, acetonitrilo, THF o DMF; de forma alternativa, las reacciones se pueden llevar a cabo en un reactor de microondas. Como alternativa, los compuestos (IIe_{ei}) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos (Xa_{ei}) con un ácido

carboxílico de fórmula (IX_{ej}) en presencia de un agente activante, preferentemente clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC-HCl), y 4-dimetilaminopiridina como aditivo, en un disolvente orgánico, preferentemente diclorometano.

- 5 b) La desprotección de los compuestos resultantes (Xb_{ej}-f_{ej}) en un medio ácido, preferentemente HCl en un disolvente orgánico, preferentemente 1,4-dioxano.

Método V

Esquema 5



El proceso para la preparación de los intermedios de fórmula general (IIg_{ej}), donde W, R₁ y R₂ tienen los significados que se han definido anteriormente (siendo "W" equivalente a "V1" en la descripción anterior), de acuerdo con la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 5, y que comprende:

a) La reacción de acoplamiento de un bromuro aromático de fórmula general (XI_{ej}) con el éster pinacólico del ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-terc-butoxicarbonil-4-borónico, en presencia de un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh₃)₄, y una base inorgánica, preferentemente K₂CO₃ o Na₂CO₃, en una mezcla de disolventes orgánicos y agua, preferentemente una mezcla de dimetoxietano/etanol/agua o dioxano/etanol/agua, en un intervalo de temperatura de 90–160 °C. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un reactor de microondas. Los bromuros de fórmula general (XI_{ej}) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales.

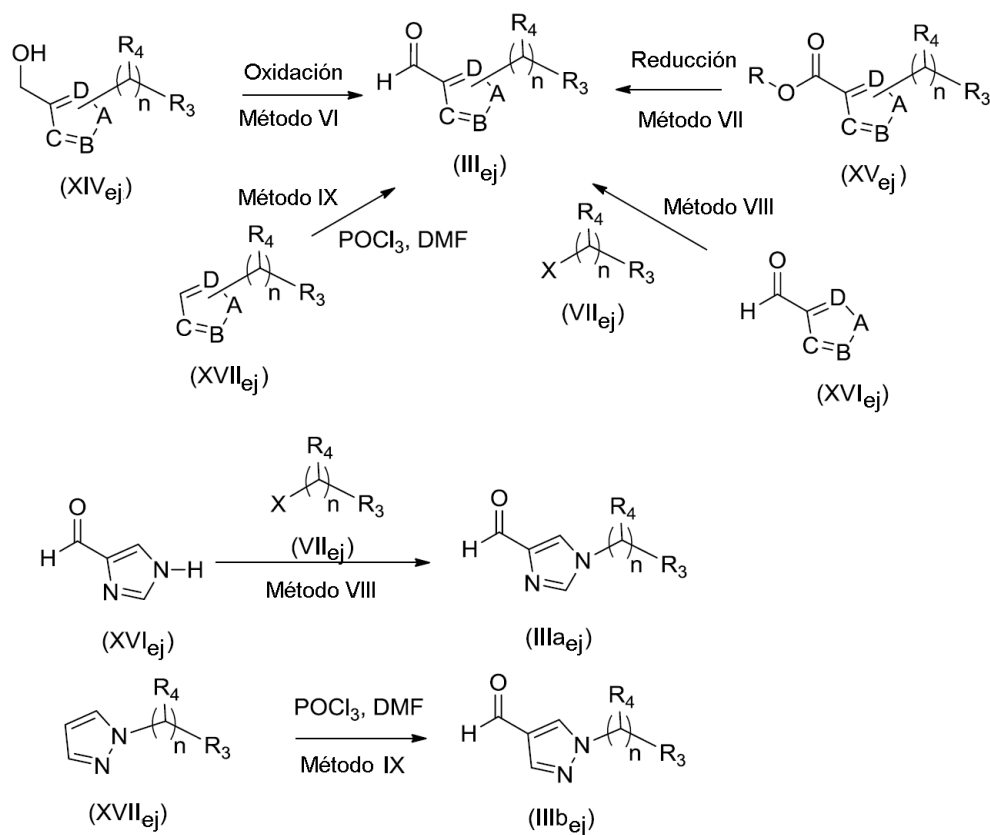
b) La reducción de los compuestos de fórmula (XII_{ej}) mediante cualquier método adecuado, tal como una hidrogenación utilizando un catalizador de paladio, preferentemente Pd(OH)₂, en un disolvente prótico, preferentemente MeOH.

c) La desprotección de los compuestos resultantes de fórmula (XIII_{ej}) en un medio ácido, preferentemente HCl en un disolvente orgánico, preferentemente 1,4-dioxano.

Síntesis de los intermedios de fórmula general III_{ej}

Los aldehídos de fórmula general (III_{ej}), donde R₃, R₄, A, B, C, D y n tienen los significados que se han definido anteriormente (siendo "A", "B", "C" y "D" equivalentes a "X", "Y", "Z", "W" en la descripción anterior, respectivamente), se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo, WO2010046780 A2, WO2008157844 A1) o mediante los métodos que se describen a continuación y que se resumen en el Esquema 6.

Esquema 6



El **Método VI** implica la oxidación de los compuestos de fórmula general (XIV_{ej}), utilizando un reactivo oxidante adecuado, tal como MnO₂, en un disolvente aprótico tal como diclorometano.

5

El **Método VII** implica la reducción de los compuestos de fórmula general (XV_{ej}) con un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H, a -78 °C en un disolvente aprótico, preferentemente diclorometano.

10

El **Método VIII**, el cual se ilustra para la preparación de los compuestos de fórmula (IIIa_{ej}), comprende la reacción entre los compuestos de fórmula (XVI_{ej}) y los compuestos de fórmula general (VII_{ej}), donde X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato, en presencia de una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de NaOH, y un catalizador de transferencia de fase, preferentemente bromuro de tetra-*n*-butilamonio, en un disolvente aprótico, preferentemente tolueno, a temperatura ambiente.

15

El **Método IX**, el cual se ilustra para la preparación de los compuestos de fórmula (IIIb_{ej}), comprende la reacción entre los compuestos de fórmula general (XVII_{ej}) y POCl₃ en DMF como disolvente a 90–110 °C.

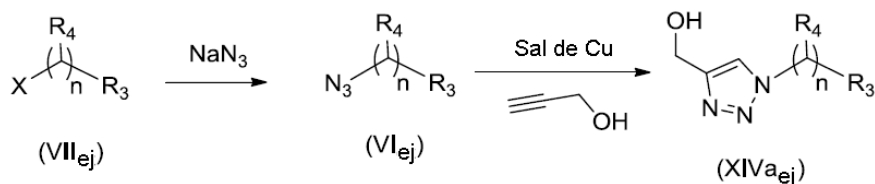
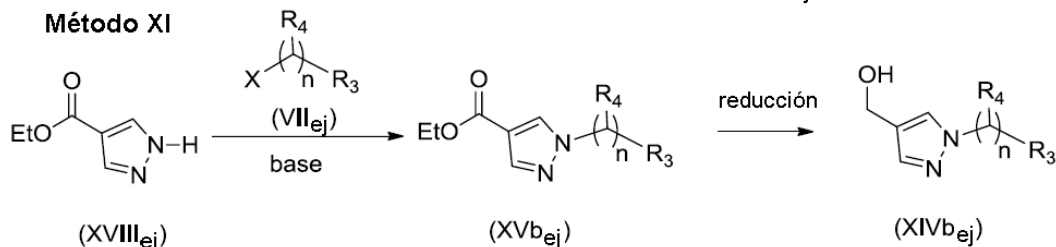
Síntesis de los intermedios de fórmula general XIV_{ej}

20

Los alcoholes de fórmula general (XIV_{ej}), donde R₃, R₄, A, B, C, D y n tienen los significados que se han definido anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 6540–6548, WO2010080864, *Org. Lett.* 2009, 21, 4954–4957, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 5988–5999). En particular, los alcoholes de fórmula XIVa_{ej} y XIVb_{ej} se pueden preparar mediante los métodos que se exponen en el Esquema 7.

25

Esquema 7

Método X**Método XI**

El Método X comprende la reacción de cicloadición de una azida de fórmula general (VI_{ej}) con alcohol propargílico en presencia de una sal de cobre como catalizador. Las azidas de fórmula general (VI_{ej}) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar siguiendo métodos convencionales que se describen en la bibliografía; como alternativa, algunas de las azidas se pueden preparar *in situ*. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre, preferentemente CuSO₄·5H₂O, y ascorbato de sodio en una mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua, preferentemente una mezcla de *t*-BuOH:H₂O 1:1 a temperatura ambiente. Como alternativa, se puede utilizar CuI como sal de cobre en un disolvente polar, tal como dimetilformamida, a 100 °C utilizando irradiación de microondas o se puede utilizar Cu(OAc)₂ como sal de cobre en un disolvente polar, tal como metanol, a temperatura ambiente. La reacción también se puede llevar a cabo utilizando un procedimiento "one-pot", en cuyo caso se lleva a cabo con azida sódica en una mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua, preferentemente una mezcla de *t*-BuOH:H₂O 1:1, calentando a 100 °C utilizando irradiación de microondas durante 1 h o hasta que la reacción haya finalizado, y a continuación se lleva a cabo la reacción con alcohol propargílico en presencia de una sal de cobre, preferentemente CuSO₄·5H₂O, y ascorbato de sodio a temperatura ambiente. Como alternativa, se utiliza CuI como sal de cobre en un disolvente polar, tal como dimetilformamida, a 90 °C utilizando irradiación de microondas.

Los compuestos de fórmula general (XIVb_{ej}), donde R₃, R₄ y n tienen los significados que se han definido anteriormente, se pueden preparar utilizando el Método XI. Este proceso comprende:

- La reacción entre un compuesto de fórmula (XVIII_{ej}) y un compuesto de fórmula general (VII_{ej}), donde X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno o sulfonato, en presencia de una base, preferentemente K₂CO₃, en un disolvente polar, preferentemente acetona, a 60 °C.
- La reducción del compuesto resultante (XVb_{ej}) con un reactivo de tipo hidruro adecuado, preferentemente LiAlH₄ a 0 °C, en un disolvente aprótico, preferentemente THF.

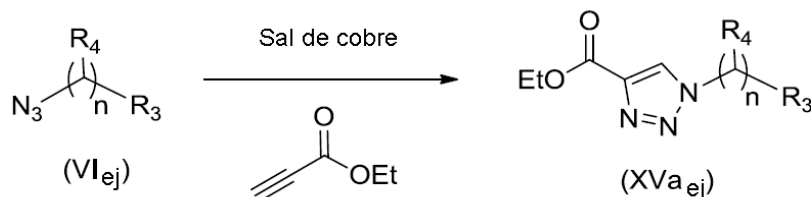
Síntesis de los intermedios de fórmula general XV_{ej}

Los ésteres de fórmula general (XV_{ej}), donde R₃, R₄, A, B, C, D y n tienen los significados que se han definido anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía (*Synthesis*, 1975, 9, 609–610; WO2011098904; *Org. Lett.* 2010, 12, 9, 2166–2169).

Los ésteres de fórmula general (XVa_{ej}), donde R₃, R₄ y n tienen los significados que se han definido anteriormente, se pueden preparar mediante el Método XII, que implica la reacción de cicloadición de una azida de fórmula general (VI_{ej}) con propiolato de etilo en presencia de una sal de cobre como catalizador, preferentemente Cu(OTf)₂·C₆H₆, en un disolvente aprótico, preferentemente tolueno, a 70–100 °C (Esquema 8).

Método XII

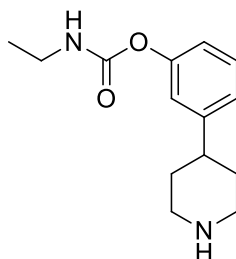
Esquema 8



Síntesis de los intermedios

5 Ejemplo de preparación de un intermedio de fórmula (IIc_{ej}), Método IV

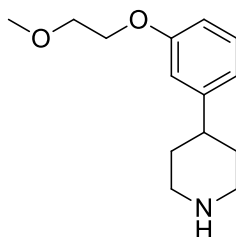
Síntesis de etilcarbamato de 3-(piperidin-4-il)fenilo



4-(3-((Etilcarbamoil)oxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución de 4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0.21 mmol) en tolueno (4 mL), se añadieron isocianato de etilo (34 μ L, 0.43 mmol) y piridina (7 μ L, 0.087 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo y la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde hexano hasta acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 62 % de rendimiento). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7.29 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.04 (sa, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.65 (tt, J = 12, 3.5 Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H). **Etilcarbamato de 3-(piperidin-4-il)fenilo:** A una solución de 4-(3-((etilcarbamoil)oxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (47 mg, 0.13 mmol) en dioxano (0.5 mL), se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (0.5 mL, 2.02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 99 % de rendimiento) en forma de clorhidrato. ¹H-RMN (500 MHz, MeOD), δ ppm: 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.22 (c, J = 7 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo de preparación de un intermedio de fórmula (IId_{ej}), Método IV

Síntesis de 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)piperidina

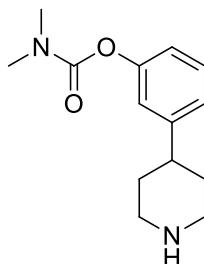


4-(3-(2-Metoxietoxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: En un vial para microondas, a una solución de 4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0.28 mmol) y Cs₂CO₃ (188 mg, 0.57 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se añadió 1-bromo-2-metoxietano (80 mg, 0.57 mmol) y la mezcla se irradió con microondas a 100 °C durante 30 min. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (80 mg, 83 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7.23 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.62 (tt, J = 12, 3.5 Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). **4-(3-(2-Metoxietoxi)fenil)piperidina:** A una solución de 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-

butilo (80 mg, 0.23 mmol) en dioxano (0.5 mL), se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (0.89 mL, 3.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 95 % de rendimiento) en forma de clorhidrato, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Ejemplo de preparación de un intermedio de fórmula (II_{ei}), Método IV

Síntesis de dimetilcarbamato de 3-(piperidin-4-il)fenilo

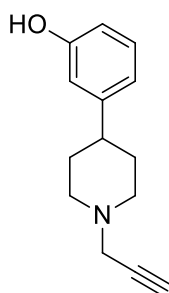


4-(3-((Dimetilcarbamoi)oxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una suspensión de NaH en DMF a 0 °C en atmósfera inerte, se añadió una solución de 4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min; a continuación, se añadió cloruro de dimetilcarbamoi (30 mg, 0.28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde hexano hasta acetato de etilo proporcionó el producto del título (80 mg, 98 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7.29 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.66 (tt, J = 12, 3.5 Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Dimetilcarbamato de 3-(piperidin-4-il)fenilo: A una solución de 4-(3-((dimetilcarbamoi)oxi)fenil)piperidin-1-carboxilato (80 mg, 0.23 mmol) en dioxano (0.5 mL), se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (0.86 mL, 3.44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 99 % de rendimiento) en forma de clorhidrato. ¹H-RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm: 7.37 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (tt, J = 12, 3.5 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.92 (m, 2H).

Ejemplo de preparación de un intermedio de fórmula (V_{ei}), Método IIA

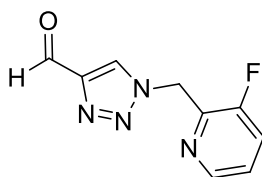
Síntesis de 3-(1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il)fenol



Una suspensión de 4-(3-hidroxifenil)piperidina (403 mg, 2.23 mmol), Et₃N (404 μL, 2.90 mmol) y bromuro de propargilo (273 μL, al 80 % p en tolueno, 2.45 mmol) en THF (20 mL) se irradió con microondas a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde hexano hasta acetato de etilo proporcionó el producto deseado (352 mg, 73 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7.16 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.37 (d, J = 2 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 11 Hz, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.36 (td, J = 11, 3 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 1.84 (m, 4H).

Ejemplo de preparación de un intermedio de fórmula (III_{ei}), Método VI

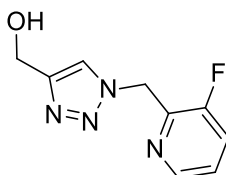
Síntesis de 1-(3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído



A una solución de (1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (408 mg, 1.96 mmol) en diclorometano anhidro (19 mL), se añadió MnO₂ (1.74 g, 17.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se eliminó el disolvente al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde hexano hasta acetato de etilo proporcionó el producto del título (297 mg, 73 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 10.16 (s, 1H), 8.43 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 5.83 (d, J = 2 Hz, 2H).

Ejemplo de preparación de un intermedio de fórmula (XIVa_{ei}), Método X

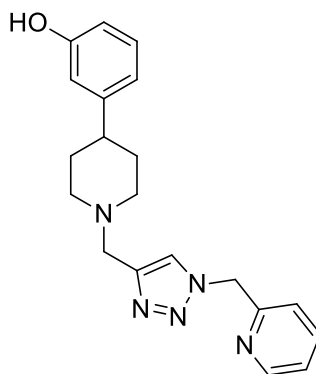
Síntesis de (1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol



A una solución de 2-(azidometil)-3-fluoropiridina (529 mg, 3.48 mmol) en MeOH (7.7 mL), se añadieron alcohol propargílico (390 mg, 6.96 mmol) y una solución de Cu(OAc)₂ (44 mg, 0.24 mmol) en agua (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de alúmina, se lavó con acetato de etilo y MeOH, y los filtrados combinados se concentraron al vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta diclorometano:metanol 8:2 para proporcionar el producto del título (408 mg, 56 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.41 (sa, 1H), 7.80 (sa, 1H), 7.44 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.77 (sa, 2H).

Ejemplo de preparación de un intermedio de fórmula (Ic_{ei}), Método IIB

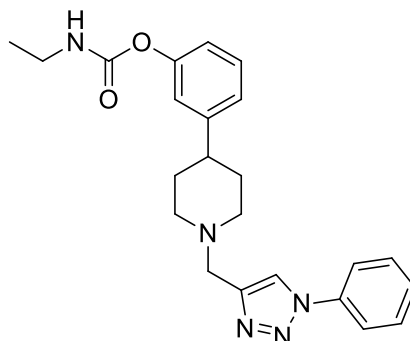
Síntesis de 3-(1-((1-piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenol



Una mezcla de 3-(1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il)fenol (416 mg, 1.32 mmol), 2-(azidometil)piridina (337 mg, 2.51 mmol), CuSO₄·5H₂O (48 mg, 0.19 mmol) y ascorbato de sodio (77 mg, 0.38 mmol) en *t*-BuOH:H₂O 1:1 (32 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. Se llevó a cabo una purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde hexano hasta acetona para proporcionar el producto del título (525 mg, 78 % de rendimiento). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8.60 (m, 1H), 7.70 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.44 (tt, J = 11, 4 Hz, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.78 (m, 4H).

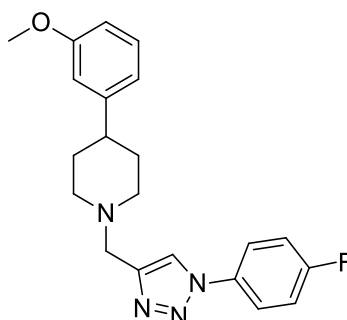
Síntesis de los ejemplos

Preparación de los compuestos de fórmula general (I_{ei}), Método I

Ejemplo 1: etilcarbamato de 3-((1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo

- 5 A una suspensión del clorhidrato de dimetilcarbamato de 3-(piperidin-4-il)fenilo (38 mg, 0.13 mmol) en dicloroetano (3 mL), se añadió DIPEA (163 μ L, 0.93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, se añadieron 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (30 mg, 0.17 mmol) y NaBH(OAc)₃ (45 mg, 0.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió diclorometano y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta diclorometano:metanol 90:10 proporcionó el producto del título (40 mg, 73 % de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 5.62 min; HRMS: 406.2227 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 1, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 17.

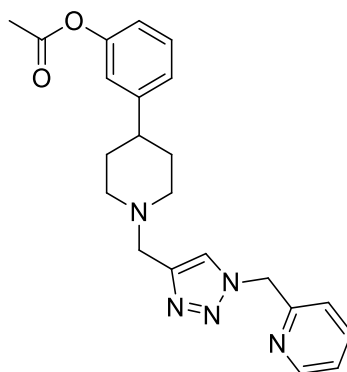
Preparación de los compuestos de fórmula general (I_{ei}), Método IIF**Ejemplo 2: 1-((1-((4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)4-(3-metoxifenil)piperidina**

- 20 Una mezcla de 4-(3-metoxifenil)piperidina (61 mg, 0.32 mmol), Et₃N (178 μ L, 1.27 mmol) y bromuro de propargilo (36 μ L, 0.32 mmol, solución al 80 % en tolueno) en agua (1.2 mL) se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadieron 4-fluorofenilazida (670 μ L, solución 0.5 M en éter *terc*-butil metílico, 0.33 mmol) y Cul (6 mg, 0.03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde hexano hasta hexano:acetato de etilo (1:1) proporcionó el producto del título (70 mg, 60 % de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 5.91 min; HRMS: 367.1946 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos de fórmula (I) 2, 7.

Preparación de los compuestos de fórmula general (I_{di}), Método III

- 35 **Ejemplo 3: acetato de 3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo**

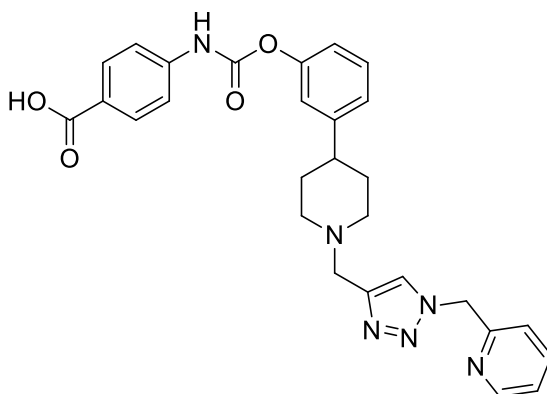


A una solución de 3-(1-((1-piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenol (130 mg, 0.37 mmol) en DCM (6 mL), se añadieron Et₃N (156 µL, 1.12 mmol) y 4-DMAP (9 mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió anhídrido acético (42 mL, 0.44 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta DCM:MeOH (95:5) proporcionó el producto del título (130 mg, 89 % de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4.97 min; HRMS: 392.2079 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos de fórmula (I) 3, 9.

Preparación de los compuestos de fórmula general (I_{ei}), Método III

Ejemplo 4: ácido 4-(((3-(1-((1-piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonil)amino)benzoico

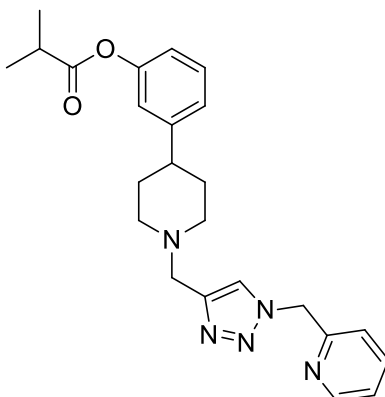


4-(((3-(1-((1-(Piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonil)amino)benzoato de *terc*-butilo: Una mezcla de 3-(1-((1-piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenol (340 mg, 0.397 mmol) y 4-isocianatobenzoato de *terc*-butilo (300 mg, 1.36 mmol) en THF (10 mL) en atmósfera inerte, se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta DCM:MeOH (90:10) proporcionó el producto del título (350 mg, 63 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD), δ ppm: 8.62 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, sistema AB, 2H), 7.92 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, sistema AB, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.65 (tt, J = 12, 4 Hz, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.66 (s, 9H).

Ácido 4-(((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonil)amino)benzoico: A una suspensión de 4-(((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonil)amino)benzoato de *terc*-butilo (175 mg, 0.31 mmol) en dioxano (1 mL), se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (1 mL, 4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El sólido se aisló por filtración para proporcionar el producto del título (151 mg, 79 % de rendimiento) en forma de clorhidrato. HPLC, tiempo de retención: 5.13 min; HRMS: 511.2104 (M-H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos de fórmula (I) 4, 13, 14.

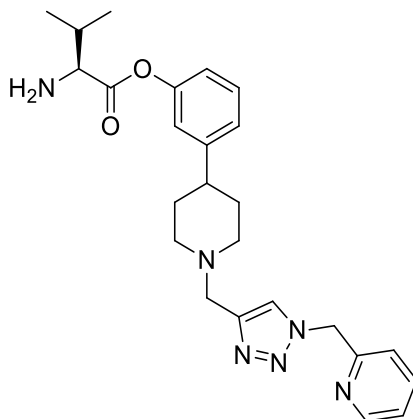
Preparación de los compuestos de fórmula general (I_{gi}), Método III

Ejemplo 5: isobutirato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo

- 5 A una solución de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenol (200 mg, 0.57 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C, se añadieron Et₃N (160 µL, 1.15 mmol) y cloruro de isobutirilo (91 mg, 0.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, se añadió una cantidad adicional de cloruro de isobutirilo (45 mg, 0.43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que la reacción finalizó. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título (209 mg, 87 % de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 5.67 min; HRMS: 420.2395 (M+H). Este método se utilizó para la preparación del ejemplo de fórmula (I) 5.

Preparación de los compuestos de fórmula general (I_{ei}), Método III

- 15 **Ejemplo 6: 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo**



- 20 **2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino-3-metilbutanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo:** A una solución de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenol (300 mg, 0.86 mmol) y Boc-(L)-Val-OH (261 mg, 1.20 mmol) en DCM anhidro (20 mL) en atmósfera inerte, se añadieron EDAC-HCl (247 mg, 1.28 mmol) y 4-DMAP (52 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta DCM:MeOH (90:10) proporcionó el producto del título (440 mg, 93 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD), δ ppm: 8.61 (m, 1H), 7.69 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.50 (tt, J = 12, 4 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (td, J = 12, 2 Hz, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.08 (d, J 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J 6.8 Hz, 3H).

- 35 **2-Amino-3-metilbutanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo:** A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino-3-metilbutanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo (540 mg, 0.98 mmol) en dioxano (3 mL), se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (3.7 mL, 14.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar el producto del título (455 mg, 89 % de rendimiento) en forma de clorhidrato. HPLC, tiempo de retención: 4.28 min; MS: 471.3 (M+Na).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos de fórmula (I) 6, 18, 19, 20.

Tabla de los Ejemplos con los resultados de HRMS y de la unión al receptor opioide μ y al receptor σ_1 :

5 HPLC:

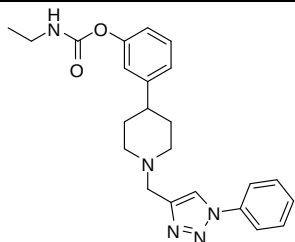
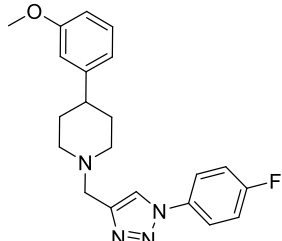
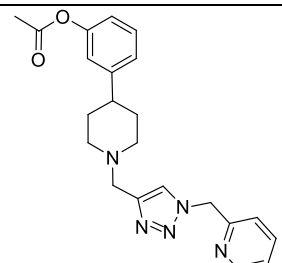
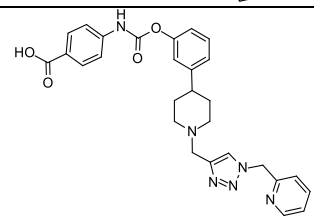
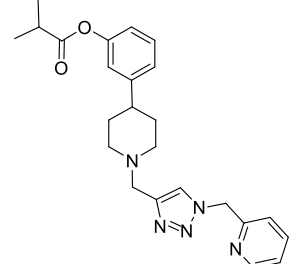
Columna: Agilent Eclipse XDB-C18, 4.6 x 150 mm, 5 mm, flujo: 1mL/min. A: H₂O (un 0.05 % de TFA), B: ACN.

Condiciones: 1.º gradiente de un 5 % a un 95 % de B en 7 min. 2.º condiciones isocráticas de un 95 % de B, 5 min.

10

HRMS:

Tipo de fuente: ESI; polaridad de los iones: positiva o negativa

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	HRMS
1		etilcarbamato de 3-(1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	5.62	406.2227 (M+H)
2		1-((1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(3-metoxifenil)piperidina	5.91	367.1946 (M+H)
3		acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	4.97	392.2079 (M+H)
4		ácido 4-((3-(1-((1-(piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)benzoico	5.13	511.2104 (M-H)
5		isobutirato de 3-(1-((1-(piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	5.67	420.2395 (M+H)

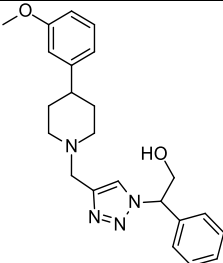
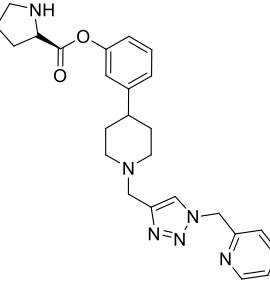
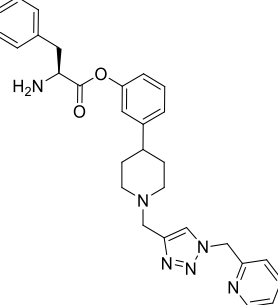
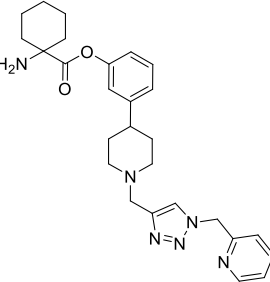
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	HRMS
6		2-amino-3-metilbutanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	4.28	471.3 (M+Na)
7		4-(3-metoxifenil)-1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina	5.84	349.2036 (M+H)
8		dimetilcarbamato de 3-(1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	5.65	406.2255 (M+H)
9		acetato de 3-(1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	5.70	377.1974 (M+H)
10		4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina	5.75	393.2309 (M+H)
11		4-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)-1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina	5.87	407.2457 (M+H)

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	HRMS
12		2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina	5.06	364.2128 (M+H)
13		ácido (S)-3-metil-2-((3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)butanoico	5.05	491.2424 (M-H)
14		ácido 2-((3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)acético	4.45	449.1944 (M-H)
15		3-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina	5.33	382.2041 (M+H)
16		5-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina	5.36	382.2040 (M+H)

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	HRMS
17		2-(4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-feniletanol	5.58	393.2292 (M+H)
18		pirrolidin-2-carboxilato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	4.12	469.3 (M+Na)
19		2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo	4.70	519.3 (M+Na)
20		1-aminociclohexanocarboxilato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo		

ACTIVIDAD BIOLÓGICA**Estudio farmacológico**

5

Ensayo de un radioligando del receptor μ_1 humano

10

Para investigar las propiedades de unión de los ligandos del receptor μ_1 al receptor μ_1 humano, se utilizaron membranas HEK-293 transfectadas y [3 H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 7 μ g de una suspensión de las membranas y [3 H](+)-pentazocina 5 nM en ausencia o presencia de tampón o de Haloperidol 10 μ M para la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a un pH de 8. Las placas se incubaron a 37 °C durante 120 minutos. Después del periodo de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7.4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40 % en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel líquido de cintilación EcoScint.

15

Ensayo de un radioligando del receptor opioide μ humano

Para investigar las propiedades de unión de los ligandos del receptor opioide μ al receptor opioide μ humano, se utilizaron membranas de células CHO-K1 transfectadas y [3 H]-DAMGO (Perkin Elmer, ES-542-C) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 20 μ g de una suspensión de las membranas y [3 H]-DAMGO 1 nM en ausencia o presencia de tampón o de Naloxona 10 μ M para la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM y MgCl₂ 5 mM a un pH de 7.4. Las placas se incubaron a 27°C durante 60 minutos. Después del periodo de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7.4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40 % en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel líquido de cintilación EcoScint.

Resultados:

Como esta invención tiene por objeto proveer un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúan como ligandos duales del receptor κ_1 y el receptor opioide μ es una realización muy preferida en la que los compuestos se seleccionan que actúan como ligandos duales del receptor κ_1 y el receptor opioide μ y especialmente los compuestos que tienen una unión expresada como K_i que es preferentemente <1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

La siguiente escala se ha adoptado para representar la unión al receptor κ_1 y el receptor opioide μ expresado como K_i :

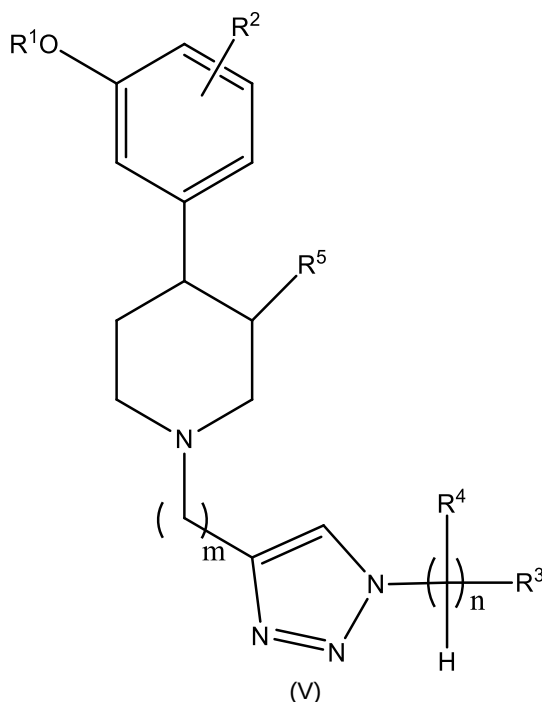
- + Tanto K_i - μ como K_i - κ_1 $\geq$ 500 nM
- ++ Un K_i <500 nM mientras el otro K_i es $\geq$ 500 nM
- +++ Tanto K_i - μ como K_i - κ_1 < 500 nM
- ++++ Tanto K_i - μ como K_i - κ_1 < 100 nM

Todos los compuestos preparados en la presente solicitud muestran una unión al receptor κ_1 y el receptor opioide μ , en particular se ilustran los siguientes resultados de unión.

Ej	Unión dual de μ y κ_1
1	+++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++++
10	+++
11	+++
12	++
13	+
14	+
15	++
16	++
17	++
18	+++
19	+++
20	+

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de acuerdo con la fórmula V,



en la que

m es 1 o 2,

n es 0 o 1;

R¹ es -COR⁶, -CONR⁸R⁹, -COCR⁶R⁷NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido,

R² es hidrógeno;

R³ es arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo y naftilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina,

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, preferentemente es hidrógeno o -CH₂OH;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes unos de otros y se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, bezofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, o bencilo sustituido o no sustituido, o R⁶ y R⁷ junto con su átomo conector pueden formar un anillo cicloalquílico saturado de 5 o 6 miembros no sustituido; y

donde

cualquier arilo que esté sustituido está sustituido con uno o más de halógeno, -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, -Oalquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno, -CN, o -alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno,

cualquier cicloalquilo o heterociclilo que estén sustituidos están sustituidos con uno o más de halógeno, -OH, -NH₂, -SH, =O, -C(O)OH, -Oalquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno, -CN, o -alquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno, y

cualquier alquilo, alqueno, alquino u O-alquilo que esté sustituido está sustituido con uno o más de halógeno, -OH, -NH₂, -SH, -C(O)OH, u -Oalquilo C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno.

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es -COR⁶, -CONR⁸R⁹, -COCR⁶R⁷NR⁸R⁹, -CH₃, -C₂H₄OCH₃ o -C₃H₆OCH₃.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde R³ es un fenilo sustituido o no sustituido.

4. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde R³ es un heterociclilo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, especialmente es piridina.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁴ es hidrógeno o -CH₂OH.

6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes unos de otros y se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, pirrolidina sustituida o no sustituida o bencilo sustituido o no sustituido, o R⁶ y R⁷ junto con su átomo conector pueden formar un anillo cicloalquílico saturado de 5 o 6 miembros no sustituido.

7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde m es 1.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

m es 1,

n es 0 o 1;

R¹ es -COR⁶, -CONR⁸R⁹, -COCR⁶R⁷NR⁸R⁹, -CH₃, -C₂H₄OCH₃ o -C₃H₆OCH₃;

R² es hidrógeno;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida;

R⁴ es hidrógeno o -CH₂OH;

R⁵ es hidrógeno; y

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes unos de otros y se seleccionan entre hidrógeno, -CH₃, -CHCOOH, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(NH₂)C₃H₇, -CH(COOH)C₃H₇, fenilo sustituido, pirrolidina no sustituida, bencilo no sustituido, o R⁶ y R⁷ junto con su átomo de carbono conector forman un ciclohexilo no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el compuesto se selecciona entre

- etilcarbamato de 3-((1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 1-((1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(3-metoxifenil)piperidina,
- acetato de 3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- ácido 4-((3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)benzoico,
- isobutirato de 3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-metoxifenil)-1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- dimetilcarbamato de 3-((1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- acetato de 3-((1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 4-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)-1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- ácido (S)-3-metil-2-((3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)butanoico,
- ácido 2-((3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)acético,
- 3-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- 5-fluoro-2-((4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridina,
- 2-(4-((4-(3-metoxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-feniletanol,
- pirrolidin-2-carboxilato de (S)-3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo y
- 1-aminociclohexanocarboxilato de 3-((1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o

diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el compuesto se selecciona entre

- etilcarbamato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- ácido 4-((3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilpiridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenoxi)carbonilamino)benzoico,
- isobutirato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-metoxifenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- dimetilcarbamato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- acetato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- 4-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)-1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidina,
- pirrolidin-2-carboxilato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo,
- 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo y
- 1-aminociclohexanocarboxilato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo;

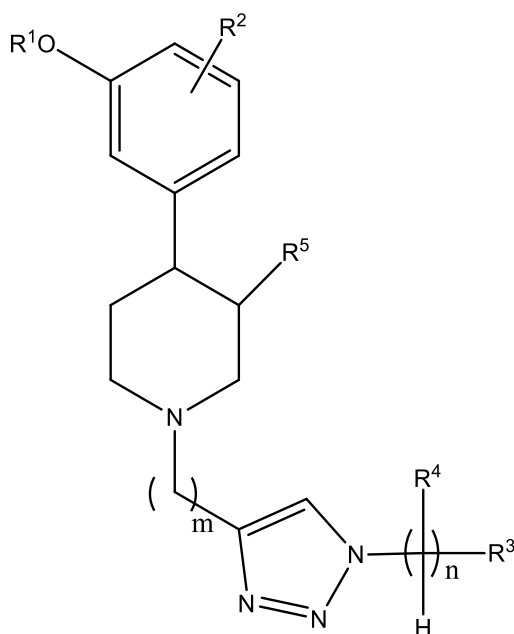
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el compuesto se selecciona entre

- acetato de 3-(1-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo y
- acetato de 3-(1-((1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenilo;

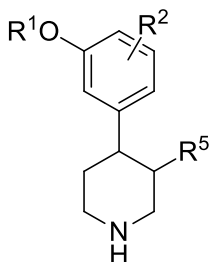
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o su solvato correspondiente.

12. Proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 de acuerdo con la fórmula V



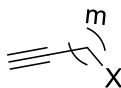
(V),

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n y m son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
donde un compuesto de fórmula VI o su sal adecuada tal como el clorhidrato



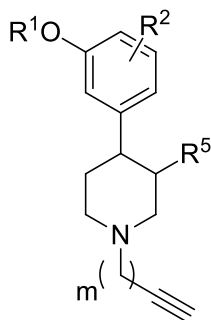
(VI),

en la cual R^1 , R^2 y R^5 son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, se hace reaccionar con un compuesto de acuerdo con la fórmula VIII en las condiciones del Paso 2



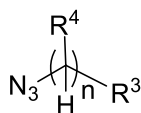
(VIII),

en la cual m es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula VII,



(VII)

en la cual R^1 , R^2 , R^5 y m son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y a continuación se hace reaccionar dicho compuesto de acuerdo con la fórmula VII con un compuesto de acuerdo con la fórmula IX en las condiciones del Paso 3



(IX)

en la cual R^3 , R^4 y n son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las condiciones del Paso 3, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (V),
donde X es un grupo saliente tal como un halógeno o un sulfato tal como cloro,
donde la reacción del Paso 2 de dichos compuestos de fórmula general (VI) con dichos compuestos de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente aprótico,
donde la reacción del Paso 3 de dichos compuestos de fórmula general (VII) con dichos compuestos de fórmula (IX) se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre y ascorbato de sodio en una mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar como un medicamento.

- 5 15. Un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor de medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.