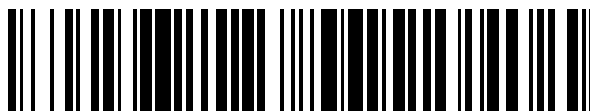


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 820**

51 Int. Cl.:
C07D 207/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06000750 .7**
96 Fecha de presentación: **31.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1666459**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **COMPUESTOS DE AMINOCICLOHEXIL ÉTER Y SUS USOS.**

30 Prioridad:
02.05.2003 US 467159 P
05.06.2003 US 475884 P
05.06.2003 US 475912 P
04.06.2003 US 476083 P
05.06.2003 US 476447 P
23.07.2003 US 489659 P
07.08.2003 US 493392 P

45 Fecha de publicación de la mención BOP: **06.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente: **06.03.2012**

73 Titular/es:
CARDIOME PHARMA CORP.
6190 AGRONOMY ROAD 6TH FLOOR
VANCOUVER, B.C. V6T 1Z3, CA

72 Inventor/es:
Beatch, Gregory, N.;
Choi, Lewis Siu Leung;
Jung, Grace;
Liu, Yuzhong;
Plouvier, Bertrand;
Wall, Richard;
Zhu, Jeff;
Zolotoy, Alexander;
Barett, Anthony G.M.;
Walker, Michael J.A.;
Sheng, Tao;
Yong, Sandro y
Chou, Doug Ta Hung

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 375 820 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de aminociclohexil éter y sus usos

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos de aminociclohexil éter, a composiciones farmacéuticas y a procesos para la síntesis de los compuestos de aminociclohexil éter y a usos terapéuticos de los mismos.

Antecedentes de la invención

Los canales iónicos son proteínas de membrana ubicuas en las células de animales de sangre caliente tales como mamíferos. Sus papeles fisiológicos críticos incluyen el control del potencial eléctrico a través de la membrana, la mediación del equilibrio iónico y de líquidos, el favorecimiento de la transmisión neuromuscular y neuronal, la rápida transducción de señales a través de la membrana y la regulación de la secreción y contractilidad.

Por ejemplo, los canales iónicos cardíacos son proteínas que residen en la membrana celular y controlan la actividad eléctrica del tejido cardíaco. En respuesta a estímulos externos, tales como cambios en el potencial a través de la membrana celular, estos canales iónicos pueden formar un poro a través de la membrana celular y permitir el movimiento de iones específicos hacia el interior o el exterior de la célula. El funcionamiento integrado de miles de canales iónicos en una sola célula produce una corriente iónica y el funcionamiento integrado de muchas de estas corrientes iónicas crea el potencial de acción cardíaca característico.

La arritmia es una variación del ritmo normal del latido cardíaco y generalmente representa el producto final de una estructura, número o función anormal de canales iónicos. Se conocen tanto arritmias auriculares como arritmias ventriculares. La causa principal de las muertes debidas a arritmias cardíacas es el subtipo de arritmias ventriculares conocidas como fibrilaciones ventriculares (VF). Las estimaciones conservativas indican que, sólo en los Estados Unidos, cada año más de un millón de americanos tendrán un nuevo ataque coronario o un ataque coronario recurrente (definido como infarto de miocardio o enfermedad cardíaca coronaria fatal). Aproximadamente 650.000 de estos individuos tendrán su primer ataque cardíaco y 450.000 tendrán ataques recurrentes. Morirá aproximadamente un tercio de las personas que experimenten estos ataques. Al menos 250.000 personas al año mueren por enfermedad cardíaca coronaria en la hora siguiente al inicio de los síntomas y antes de que lleguen al hospital. Estas son muertes súbitas producidas por paro cardíaco, normalmente debido a una fibrilación ventricular.

La fibrilación auricular (AF) es la arritmia más común vista en la práctica clínica y es una causa de morbilidad en muchos individuos (Pritchett E.L., N. Engl. J. Med. 327(14):1031 Oct. 1, 1992, discusión 1031-2; Kannel and Wolf, Am. Heart J. 123(1):264-7 Jan. 1992). Probablemente su prevalencia aumenta con la edad de la población y se estima que 3-5% de los pacientes mayores de 60 años tienen AF (Kannel W.B., Abbot R.D., Savage D.D., McNamara P.M., N. Engl. J. Med. 306(17):1018-22, 1982; Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B. Stroke. 22(8):983-8, 1991). Aunque la AF rara vez es fatal, puede afectar negativamente a la función cardíaca y es una causa importante de ictus (Hinton R.C., Kistler J.P., Fallon J.T., Friedlich A.L., Fisher C.M., American Journal of Cardiology 40(4):509-13, 1977; Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B., Archives of Internal Medicine 147(9):1561-4, 1987; Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B. Stroke. 22(8):983-8, 1991; Cabin H.S., Clubb K.S., Hall C., Perlmutter R.A., Feinstein A.R., American Journal of Cardiology 65(16):1112-6, 1990).

El documento WO95/08544 describe una clase de compuestos de aminociclohexil éster como compuestos útiles en el tratamiento de arritmias.

El documento WO93/19056 describe una clase de aminociclohexilamidas como compuestos útiles en el tratamiento de arritmias y en la inducción de anestesia local.

El documento WO99/50225 describe una clase de compuestos de aminociclohexil éter como compuestos útiles en el tratamiento de arritmias.

Se han desarrollado agentes antiarrítmicos para prevenir o aliviar la arritmia cardíaca. Por ejemplo, se han usado compuestos antiarrítmicos de Clase I para tratar arritmias supraventriculares y arritmias ventriculares. El tratamiento de la arritmia ventricular es muy importante, ya que esta arritmia puede ser fatal. Las arritmias ventriculares graves (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) la mayoría de las veces se producen en presencia de isquemia y/o infarto de miocardio. Se produce a menudo fibrilación ventricular en la situación de una isquemia de miocardio aguda antes de que se desarrolle completamente un infarto. En el momento actual, no hay una farmacoterapia satisfactoria para el tratamiento y/o prevención de la fibrilación ventricular durante la isquemia aguda. De hecho, muchos compuestos antiarrítmicos de Clase I realmente aumentan la mortalidad en pacientes que han tenido un infarto de miocardio.

Se han usado fármacos antiarrítmicos de Clase Ia, Ic y III para convertir una AF de inicio reciente en ritmo sinusal y

- para prevenir la recurrencia de la arritmia (Fuch and Podrid, 1992; Nattel S., Hadjis T., Talajic M., *Drugs* 48(3):345-71, 1994). Sin embargo, la terapia con fármacos a menudo está limitada por efectos adversos, incluyendo la posibilidad de una mayor mortalidad, y una eficacia inadecuada (Feld G.K., *Circulation*. 83(6):2248-50, 1990; Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A., Hewitt P., Chalmers T.C., *Circulation* 1991; 83(2):714 and *Circulation* 82(4):1106-16, 1990; Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R., Kronmal R.A., Halperin J.L., Hart R.G., *Journal of the American College of Cardiology* 20(3):527-32, 1992; CAST, *N. Engl. J. Med.* 321:406, 1989; Nattel S., *Cardiovascular Research*. 37(3):567-77, 1998). Los índices de conversión para los antiarrítmicos de Clase I varían entre 50-90% (Nattel S., Hadjis T., Talajic M., *Drugs* 48(3):345-71, 1994; Steinbeck G., Remp T., Hoffmann E., *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 9(8 Suppl):S104-8, 1998). Los arrítmicos de Clase III parecen ser más eficaces para el aleteo auricular que para la AF y generalmente se consideran menos eficaces que los fármacos de Clase I para combatir una AF (Nattel S., Hadjis T., Talajic M., *Drugs*. 48(3):345-71, 1994; Capucci A., Aschieri D., Villani G.Q., *Drugs & Aging* 13(1):51-70, 1998). Los ejemplos de estos fármacos incluyen ibutilida, dofetilida y sotalol. Los índices de conversión para estos fármacos varían entre 30-50% para la AF de inicio reciente (Capucci A., Aschieri D., Villani G.Q., *Drugs & Aging* 13(1):51-70, 1998), y también están asociados con un riesgo de inducción de taquiarritmias ventriculares de tipo Torsades de Pointes. En el caso de la ibutilida, se estima un riesgo de proarritmia ventricular de ~4,4%, requiriendo ~1,7% de los pacientes cardioversión por arritmias ventriculares refractarias (Kowey P.R., Vanderlugt J.T., Luderer J.R., *American Journal of Cardiology* 78(8A):46-52, 1996). Estos acontecimientos son particularmente trágicos en el caso de AF, ya que esta arritmia en rara vez es fatal por sí misma.
- 20 Stemfiel et al. *J Med. Chem.* 1992, 42, 677-690 describen derivados de Pirrolidimetilindol y métodos para preparar el mismos.

El documento CA 2 268 590 se refiere a compuestos que modulan los canales iónicos y otros compuestos de aminociclohexilo

- 25 En la técnica sigue existiendo la necesidad de identificar nuevos tratamientos antiarrítmicos, tanto para arritmias ventriculares como para arritmias auriculares. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona además otras ventajas relacionadas.

Compendio de la invención

El problema de la presente invención se solucionó en base a las reivindicaciones 1 a 25

- 30 La presente invención proporciona métodos de preparación de un compuesto, o mezcla que comprende compuestos, o cualquier solvato de los mismos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

Nº Comp.	Estructura	Nombre químico
1		Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
2		Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
3		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano

Nº Comp.	Estructura	Nombre químico
4		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
5		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
6		Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
7		Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que incluye uno o más de los compuestos indicados en la tabla anterior, o incluye un solvato de uno o más de los compuestos indicados en la tabla anterior. La composición puede incluir o no incluir componentes adicionales como se describe con detalle en otra parte de esta patente.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto, que es la base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es la base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo.

- 10 En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto que es base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo.

- 15 En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

- 20 En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto que es monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto que es monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

- 25 La presente invención también proporciona versiones protonadas de todos los compuestos descritos en esta patente. Es decir, para cada compuesto descrito en esta patente, la invención también incluye la forma de amina protonada

cuaternaria del compuesto. Estas formas de aminas protonadas cuaternarias de los compuestos pueden estar presentes en fase sólida, por ejemplo, en forma cristalina o amorfa, y pueden estar presentes en solución. Esta forma de amina protonada cuaternaria de los compuestos puede estar asociada con contraiones aniónicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los descritos, por ejemplo, en: "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado por VHCA (Suiza) y Wiley-VCH (FRG), 2002.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos seleccionados entre cualquiera de los compuestos descritos en esta patente o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y además proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto que es monohidrocloreto de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y además proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

Sin limitarse por ninguna teoría, los inventores creen que los compuestos de la presente invención son compuestos moduladores de los canales iónicos que, individualmente o junto con uno o más compuestos adicionales, pueden modular selectivamente ciertas corrientes iónicas. Las corrientes iónicas mencionadas en este documento generalmente son corrientes cardíacas y, más específicamente, son las corrientes de sodio y las corrientes de repolarización temprana.

A lo largo de esta patente, los inventores describen diversas formas en las que creen que pueden actuar los compuestos descritos en esta patente.

Los estados patológicos que pueden tratarse y/o prevenirse por la presente invención pueden incluir, diversas enfermedades cardiovasculares.

Los estados patológicos cardíacos que pueden tratarse y/o prevenirse por la presente invención pueden incluir arritmias tales como los diversos tipos de arritmias auriculares y ventriculares, por ejemplo, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular y aleteo ventricular.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos moduladores de los canales iónicos que pueden usarse para preparar medicamentos para inhibir selectivamente las corrientes cardíacas de repolarización temprana y las corrientes cardíacas de sodio en condiciones en las que está presente un "sustrato arritmogénico" en el corazón. Un "sustrato arritmogénico" se caracteriza por una reducción en la duración del potencial de acción cardíaco y/o cambios en la morfología del potencial de acción, potenciales de acción prematuros y ritmos cardíacos elevados, y también puede incluir una mayor variabilidad en el tiempo entre los potenciales de acción y un aumento en la acidez del medio cardíaco debido a isquemia o inflamación. Se observan cambios como estos durante situaciones de isquemia cardíaca o inflamación y en las situaciones que preceden al inicio de arritmias tales como fibrilación auricular.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de canales iónicos en un animal de sangre de caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesita, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de los canales iónicos en una situación *in vitro* que comprende administrar *in vitro* una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, tales como los que están de acuerdo con las fórmulas (IA), (IB), (IC) o (IE), o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para bloquear/inhibir la actividad/conductancia

de canales iónicos en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo

5 isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de los canales iónicos de potasio en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo

10 isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como los descritos anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de las corrientes cardíacas de sodio en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo

20 isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de canales iónicos de corrientes cardíacas de repolarización temprana y corrientes cardíacas de sodio en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo

25 isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir arritmias en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo

35 isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir arritmias en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:

40

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

45

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

50

Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

Base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

5 Base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

Base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

10 Base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

Base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se han descrito anteriormente.

15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que contiene uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma amorfa o cristalina, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos como se ha descrito anteriormente, en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o afección en un animal de sangre caliente que padece o que tiene la enfermedad o afección, y/o prevenir una enfermedad o afección que podría producirse en un animal de sangre caliente, y además contiene un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La invención proporciona además métodos de tratamiento de una enfermedad o afección en un animal de sangre caliente que padece o que tiene la enfermedad o afección, y/o prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un animal de sangre caliente, donde una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma amorfa o cristalina, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente, se administra a un animal de sangre caliente que lo necesite. A modo de ilustración y no a modo de limitación, son ejemplos de algunas de las enfermedades, trastornos y afecciones en las que se pueden aplicar los compuestos, composiciones, medicamentos y métodos de la presente invención, los siguientes: arritmia, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, aleteo auricular, aleteo ventricular, enfermedades del sistema nervioso central, convulsión, espasmos epilépticos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, trastornos respiratorios, fibrosis quística, asma, tos, inflamación, 35 artritis, alergias, trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria, síndrome del intestino irritable, enfermedad cardiovascular, isquemia cerebral o de miocardio, hipertensión, síndrome de QT largo, ictus, migraña, enfermedades oftálmicas, diabetes mellitus, miopatías, miotonía de Becker, miastenia grave, paramiotonía congénita, hipertermia maligna, parálisis periódica hipercalémica, miotonía de Thomsen, trastornos autoinmunes, rechazo de injertos en trasplante de órganos o trasplante de médula ósea, insuficiencia cardíaca, hipotensión, enfermedad de Alzheimer u 40 otros trastornos mentales y alopecia.

En una versión, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar y/o prevenir arritmia, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, aleteo auricular o aleteo ventricular; en otra versión, los compuestos pueden usarse para tratar arritmia, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, aleteo auricular o aleteo ventricular; en otra versión, los compuestos pueden usarse 45 para prevenir arritmia, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, aleteo auricular o aleteo ventricular.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que contiene una cantidad de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma amorfa o cristalina, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos como se ha descrito anteriormente, eficaz para producir analgesia o anestesia local en un animal de sangre caliente que lo necesite, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un método para producir analgesia o anestesia local en un animal de sangre

caliente, que incluye administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma amorfa o cristalina, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos, o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente. Estas composiciones, medicamentos y métodos pueden usarse para aliviar o prevenir la sensación de dolor en un animal de sangre caliente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que contiene una cantidad de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma amorfa o cristalina, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos como se ha descrito anteriormente, eficaz para aumentar la libido en un animal de sangre caliente que lo necesite, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un método para aumentar la libido en un animal de sangre caliente, que incluye administrar a un animal de sangre caliente que lo necesita una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma amorfa o cristalina, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos, o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que contiene compuestos como se ha descrito anteriormente. Estas composiciones y métodos pueden usarse, por ejemplo, para tratar una disfunción sexual, por ejemplo, impotencia en el sexo masculino, y/o para aumentar el deseo sexual de un paciente sin disfunción sexual. Como otro ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse a un toro (u otro animal de cría), para aumentar la eyaculación de semen, donde el semen eyaculado se recoge y se almacena para uso cuando sea necesario fertilizar vacas para mejorar un programa de cría.

Los compuestos de la presente invención son agentes antiarrítmicos eficaces. Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan ventajosamente baja toxicidad para el sistema nervioso central (SNC) conservando al mismo tiempo una alta actividad antiarrítmica.

En otra realización, la presente invención proporciona métodos para la síntesis de compuestos de la presente invención, y en particular métodos para la síntesis de los compuestos;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente;

Algunos procesos sintéticos generales para aminociclohexil éteres se han descrito en el documento WO 99/50225 y en las referencias citadas en ese documento.

Éstas y otras realizaciones de la presente invención serán evidentes después de la referencia a la siguiente descripción, dibujos y ejemplos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra una secuencia de reacciones mediante la cual pueden sintetizarse los siguientes compuestos de aminociclohexil éter de la presente invención:

- Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano;
- Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano (Compuesto 1);
- 5 Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano;
- Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano (Compuesto 2);
- Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano;
- Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano (Compuesto 3);
- 10 Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano;
- Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano (Compuesto 4);
- Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano;
- 15 Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano (Compuesto 5);
- Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano;
- Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano (Compuesto 6);
- Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano;
- Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano (Compuesto 7);
- 20 La Figura 2 ilustra una metodología sintética que puede emplearse para preparar un compuesto de trans-aminociclohexil éter de la presente invención.
- La Figura 3 ilustra una metodología sintética para preparar la amina 1e requerida para la formación del amino alcohol 2e (como se muestra en la Figura 2).
- La Figura 4 ilustra una secuencia sintética que puede usarse para preparar un compuesto de cis-aminociclohexil éter de la presente invención, tal como el compuesto 25.
- 25 La Figura 5 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (57).
- La Figura 6 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).
- 30 La Figura 7 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).
- La Figura 8 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (69).
- La Figura 9 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (69).
- 35 La Figura 10 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (57).
- La Figura 11 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).
- 40 La Figura 12 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1R,2R)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).
- La Figura 13 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de

La Figura 81 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (73).

La Figura 82 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (77).

- 5 La Figura 83 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (72).

La Figura 84 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (76).

- 10 La Figura 85 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (57).

La Figura 86 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

La Figura 87 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

- 15 La Figura 88 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

La Figura 89 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (57).

- 20 La Figura 90 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

La Figura 91 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

La Figura 92 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

- 25 La Figura 93 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (57).

La Figura 94 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

- 30 La Figura 95 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (55).

La Figura 96 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (55).

La Figura 97 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (64).

- 35 La Figura 98 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (64).

La Figura 99 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (64).

- 40 La Figura 100 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (85) y un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (86).

La Figura 101 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (62) y un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (89).

- 45 La Figura 102 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (87) y un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro

de fórmula (90).

La Figura 103 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (62) y un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (87).

- 5 La Figura 104 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

La Figura 105 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de *trans*-(1*S*,2*S*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

- La Figura 106 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 107 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 108 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*S*,2*S*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

- 15 La Figura 109 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 110 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

- La Figura 111 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 112 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*S*,2*S*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

La Figura 113 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

- 25 La Figura 114 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 115 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

- La Figura 116 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (74).

La Figura 117 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (74).

La Figura 118 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (78).

- 35 La Figura 119 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (78).

La Figura 120 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (78).

- La Figura 121 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (57).

La Figura 122 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (66).

La Figura 123 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de *trans*-(1*R*,2*R*)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (69).

- 45 La Figura 124 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un

La Figura 147 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

La Figura 148 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

- 5 La Figura 149 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (81).

La Figura 150 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

- 10 La Figura 151 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 152 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (81).

La Figura 153 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

- 15 La Figura 154 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 155 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (81).

- 20 La Figura 156 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

La Figura 157 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

La Figura 158 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (81).

- 25 La Figura 159 ilustra un esquema de reacción general que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (75).

La Figura 160 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (79).

- 30 La Figura 161 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto de trans-(1S,2S)-aminociclohexil éter estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (81).

La Figura 162 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (74).

La Figura 163 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (78).

- 35 La Figura 164 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (84).

La Figura 165 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (62).

- 40 La Figura 166 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (99).

La Figura 167 ilustra un esquema de reacción que puede usarse como un proceso para preparar un compuesto estereoisomérica y sustancialmente puro de fórmula (100).

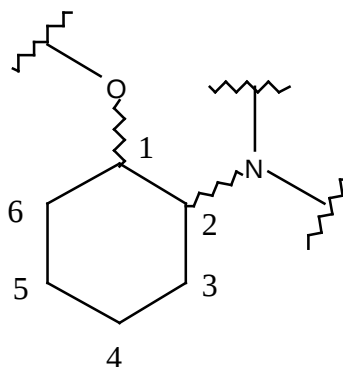
Descripción detallada de la invención

- 45 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a compuestos de aminociclohexil éter de fórmula (IE), a métodos de preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen los

compuestos de aminociclohexil éter, y a diversos usos para los compuestos y composiciones. Tales usos incluyen la preparación de un medicamento para el tratamiento de arritmias, modulación de canales iónicos y otros usos como se describe en este documento.

- 5 Puede ayudarse a la comprensión de la presente invención haciendo referencia a las siguientes definiciones y a la explicación de convenciones usadas en este documento:

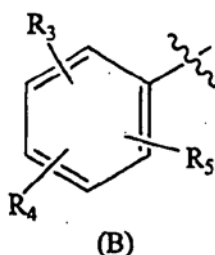
Los compuestos de aminociclohexil éter de la invención tienen un átomo de oxígeno del éter en la posición 1 de un anillo de ciclohexano, y un átomo de nitrógeno de amina en la posición 2 del anillo de ciclohexano, con otras posiciones numeradas en el orden correspondiente como se muestra a continuación en la estructura (A):



(A)

Los enlaces del anillo de ciclohexano a los átomos 1-oxígeno y 2-nitrógeno de la formula anterior pueden disponerse relativamente en una relación *cis* o *trans*. En una realización preferida de la presente invención, la estereoquímica de los sustituyentes amina y éter del anillo de ciclohexano es (R,R)-*trans* o (S,S)-*trans*. En otra realización preferida la estereoquímica es (R,S)-*cis* o (S,R)-*cis*.

- 10
- 15 Un enlace ondulado de un sustituyente a un anillo de ciclohexano central indica que ese grupo puede encontrarse en cualquier lado del plano del anillo central. Cuando se muestra un enlace ondulado que atraviesa un anillo, éste indica que el grupo sustituyente indicado puede unirse a cualquier posición del anillo capaz de unirse al grupo sustituyente y que el grupo sustituyente puede encontrarse por encima o por debajo del plano del sistema de anillos al que se une.
- 20 Siguiendo la práctica de la descripción bibliográfica química convencional y tal como se usa en esta patente, un enlace en forma de cuña negra significa por encima del plano del anillo, y un enlace en forma de cuña discontinua significa por debajo del plano del anillo; un enlace continuo y un enlace discontinuo (es decir, ----) significan una configuración *trans*, mientras que dos enlaces continuos o dos enlaces discontinuos significan una configuración *cis*.
- 25 En las fórmulas representadas en el presente documento, un enlace con un sustituyente y/o un enlace que une un fragmento molecular con el resto de un compuesto puede mostrarse como intersectando uno o más enlaces en una estructura de anillo. Esto indica que el enlace puede estar unido a uno cualquiera de los átomos que constituyen la estructura del anillo, siempre que un átomo de pueda estar presente de otra forma en ese átomo. Cuando no se identifica ningún sustituyente o sustituyentes en particular para una posición en particular en una estructura, entonces hay presente hidrógeno o hidrógenos en dicha posición. Por ejemplo, compuestos de la invención que
- 30 contienen compuestos que tienen el grupo (B):



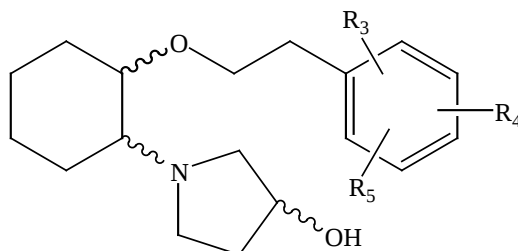
(B)

en los que el grupo (B), pretende abarcar grupos, en los que cualquier átomo del anillo que pudiese estar de otra forma sustituido con hidrógeno, puede en su lugar estar sustituido con R₃, R₄ o R₅, con la condición de que cada uno de R₃, R₄ o R₅ aparezca una vez, y sólo una vez en el anillo. Los átomos del anillo que no están sustituidos con

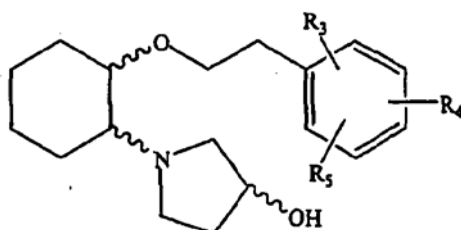
ninguno de R_3 , R_4 o R_5 , están sustituidos con hidrógeno. En aquellos casos en los que la invención especifique que un anillo no aromático está sustituido con uno o más grupos funcionales, y aquellos en los que se muestran grupos funcionales conectados al anillo no aromático con enlaces que bisecan enlaces de anillo, los grupos funcionales pueden estar presentes en átomos diferentes del anillo, o en el mismo átomo del anillo, siempre que dicho átomo pueda estar sustituido de otra manera con un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención contienen al menos dos átomos de carbono asimétricos y por lo tanto existen en forma de enantiómeros y diastereómeros. A menos que se indique otra cosa, la presente invención incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos de aminociclohexil éter de la invención. Los estereoisómeros puros, mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, y mezclas de diferentes compuestos de la invención se incluyen dentro de la presente invención. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden aparecer en forma de racematos, mezclas racémicas y en forma de diastereómeros individuales, o enantiómeros, a menos que se identifique un estereoisómero, enantiómero o diastereómero específico, incluyéndose todas las formas isoméricas en la presente invención. Un racemato o mezcla racémica no implica una mezcla 50:50 de estereoisómeros. A menos que se indique otra cosa, la expresión "estereoisomérica y sustancialmente puro" se refiere en general a aquellos átomos de carbono asimétricos que se describen o ilustran en las fórmulas estructurales para ese compuesto.

Como ejemplo, y sin pretender limitar la generalidad de lo anterior, un compuesto designado con la fórmula



incluye tres centros quirales (el carbono del ciclohexilo unido al oxígeno, el carbono del ciclohexilo unido al nitrógeno, y el carbono del pirrolidinilo unido al oxígeno) y por lo tanto tiene ocho estereoisómeros separados, que son (1R,2R)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; (1R,2R)-2-[(3S)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; (1S,2S)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; (1S,2S)-2-[(3S)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; (1R,2S)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; (1R,2S)-2-[(3S)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; (1S,2R)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; y (1S,2R)-2-[(3S)-Hidroxipirrolidinil]-1-(fenetoxi R_3 , R_4 sustituido)-ciclohexano; y, a menos que el contexto indique otra cosa, como se usa en esta patente, un compuesto de fórmula



significa una composición que incluye un componente que es uno de las ocho formas enantioméricamente puras del compuesto indicado o es una mezcla de dos o más cualesquiera de las formas enantioméricas puras, donde la mezcla puede incluir cualquier número de formas enantioméricas en cualquier relación.

Como ejemplo, y no a modo de limitación de las generalidades anteriores, a menos que el contexto indique otra cosa, como se usa en esta patente, un compuesto designado con la fórmula química (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano significa una composición que incluye un componente que es una de las dos formas enantioméricas puras del compuesto indicado (es decir, (1R,2R)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o (1S,2S)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano) o es una mezcla racémica de las dos formas enantioméricamente puras, donde la mezcla racémica puede incluir cualquier cantidad relativa de los dos enantiómeros.

La expresión "independientemente en cada caso" pretende indicar (i) cuando cualquier variable aparece más de una vez en un compuesto de la invención, la definición de esa variable en cada caso es independiente de su definición en

el resto de los casos; y (ii) la identidad de una o dos variables diferentes cualesquiera (por ejemplo, R_1 dentro del lote R_1 y R_2) se elige sin tener en cuenta la identidad del otro miembro del lote. Sin embargo, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos que no violan las reglas convencionales de valencia química.

- 5 De acuerdo con la presente invención y como se usa en este documento, los siguientes términos se definen de manera que tengan los siguientes significados, a menos que se indique explícitamente otra cosa:

La expresión "sales de adición de ácidos" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son biológicamente o de otra forma indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácidos succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, e incluyen pero sin limitación los descritos por ejemplo en: "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado por VHCA (Switzerland) y Wiley-VCH (FRG), 2002.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno (O) sustituido con un grupo alquilo, por ejemplo, alcoxi puede incluir pero sin limitación metoxi, que también puede indicarse como $-OCH_3$, $-OMe$ o un alcoxi C_1 .

El término "modular" con respecto a la actividad de un canal iónico significa que la actividad del canal iónico puede aumentarse o disminuirse en respuesta a la administración de un compuesto o composición o método de la presente invención. De esta manera, el canal iónico puede activarse, de manera que transporte más iones, o puede bloquearse (inhibirse), de forma que se transporten menos o ningún ion por el canal.

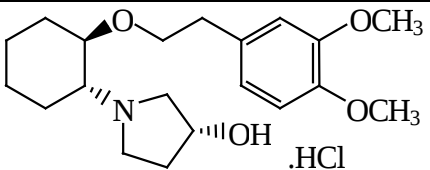
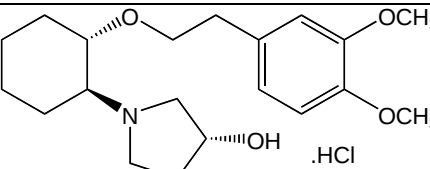
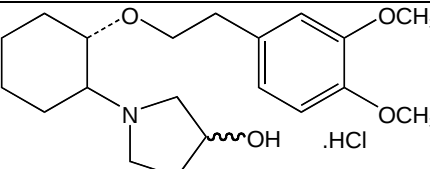
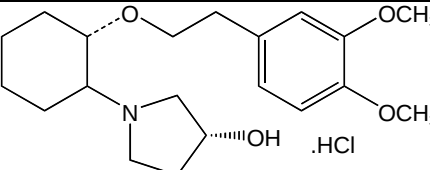
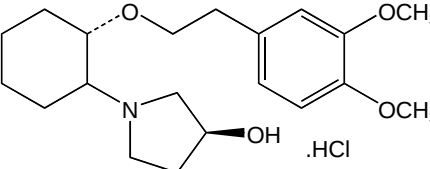
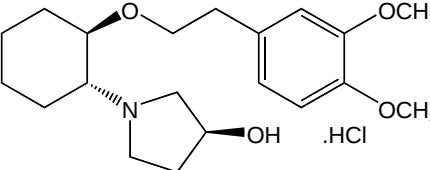
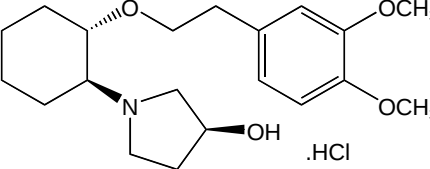
Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). Por ejemplo, pueden usarse solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH fisiológico. Pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes en la composición farmacéutica. Por ejemplo, pueden añadirse benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico como conservantes. Id. a 1449. Además, pueden usarse agentes antioxidantes y agentes de suspensión. Id.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos de la presente invención derivadas de la combinación de tales compuestos y un ácido orgánico o inorgánico (sales de adición de ácidos) o una base orgánica o inorgánica (sales de adición de bases). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero sin limitación las descritas por ejemplo en: "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado por VHCA (Suiza) y Wiley-VCH (FRG), 2002. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de la base libre o en forma de sal, y las dos formas se consideran dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención dependerá de la vía de administración, del tipo de animal de sangre caliente que se trate y de las características físicas del animal de sangre caliente específico en consideración. Estos factores y su relación para determinar esta cantidad son bien conocidas por los especialistas en la técnica médica. Esta cantidad y el método de administración pueden adaptarse para alcanzar la eficacia óptima, pero dependerán de factores tales como el peso, la dieta, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los especialistas en la técnica médica.

Compuestos de la Presente invención

La presente invención proporciona un compuesto, o mezcla que comprende compuestos, o cualquier solvato del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:

Comp. N°	Estructura	Nombre químico
1		Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
2		Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
3		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
4		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
5		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano
6		Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano monohidrocloruro
7		Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que incluye uno o más de los compuestos indicados en la tabla anterior, o incluye un solvato de uno o más de los compuestos indicados en la tabla anterior. La composición puede incluir o no incluir componentes adicionales como se describe con detalle en otra parte de esta patente.

5

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es la base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es la base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es la base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es la base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

- 10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que es monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

La presente invención también proporciona versiones protonadas de todos los compuestos descritos en esta patente. Es decir, para cada compuesto descrito en esta patente, la invención también incluye la forma de amina cuaternaria protonada del compuesto. Esta forma de amina cuaternaria protonada de los compuestos puede estar presente en fase sólida, por ejemplo en forma cristalina o amorfa, y puede estar presente en solución. Esta forma de amina cuaternaria protonada de los compuestos puede asociarse con contraiones aniónicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitación los descritos por ejemplo en: "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado por VHCA (Suiza) y Wiley-VCH (FRG), 2002.

20 Resumen de Método de Preparación de Compuestos de la Invención

Los compuestos de aminociclohexil éter de la presente invención contienen grupos funcionales amino y éter dispuestos en una organización 1,2 sobre un anillo de ciclohexano. Por consiguiente, los grupos funcionales amino y éter pueden disponerse en una relación *cis* o *trans*, con respecto al otro y al plano del anillo de ciclohexano como se muestra sobre la página en una representación bidimensional.

- 25 La presente invención proporciona una metodología sintética para la preparación de los compuestos de aminociclohexil éter de acuerdo con la presente invención como se describe en este documento. Los compuestos de aminociclohexil éter descritos en este documento pueden prepararse a partir de aminoalcoholes y alcoholes siguiendo los métodos generales que se describen a continuación, y que se ilustran en los ejemplos. Algunos procesos sintéticos generales para aminociclohexil éteres se han descrito en el documento WO 99/50225 y en las referencias citadas en ese documento. Otros procesos que pueden usarse para preparar compuestos de la presente invención se describen en las siguientes solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos: US 60/476,083, US 60/476,447, US 60/475,884, US 60/475,912 y US 60/489,659, y en las referencias citadas en estos documentos.

- Los compuestos *trans* de la presente invención pueden prepararse por analogía con la metodología sintética conocida. En un método, ilustrado en la Figura 1, los compuestos se preparan mediante una síntesis de éter de Williamson (Feuer, H.; Hooz, J. Methods of Formation of the Ether Linkage. En *Patai*, Wiley: New York, 1967; págs. 445-492) entre una forma activada del aminoalcohol **4R** con el alcóxido de 3,4-dimetoxifenetil alcohol en un disolvente polar tal como dimetoxietano (etilenglicol dimetil éter) (DME) (Figura 1) que proporciona el aminoéter correspondiente **5R** con un alto rendimiento. La posterior resolución de los diastereómeros tal como por separación cromatográfica (por ejemplo, HPLC) para producir **5RRR** y **5SSR** seguido de hidrogenólisis proporciona el compuesto 1 y el compuesto 2, respectivamente.

La base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente (compuesto 6) y la base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente (compuesto de 7) se obtienen usando una secuencia sintética similar pero partiendo de 3-(S)-hidroxipirrolidina.

- 45 La hidrogenólisis de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano (**5R**) proporcionó la base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente (compuesto 4). De igual forma, partiendo de 3-(S)-hidroxipirrolidina en lugar de 3-(R)-hidroxipirrolidina y siguiendo la misma secuencia sintética se proporcionará (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano. El último proporcionará después de la hidrogenólisis la base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente (compuesto 5). La base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano y el monohidrocloruro correspondiente (compuesto 3) también pueden sintetizarse mediante un proceso similar partiendo de 3- hidroxipirrolidina racémica.

La Figura 2 muestra una segunda metodología general mediante la que pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) pueden prepararse por reducción del compuesto de cetopirrolidinilciclohexil éter correspondiente con NaBH_4 en 2-propanol. La preparación del aminoalcohol de partida **2e** requiere la preparación de la amina **1e**, cuyo método de preparación adecuado se ilustra en la Figura 3. La 3-hidroxipirrolidina **1a** se N-protegió por carbamoilación con cloroformiato de bencilo para dar **1b**, y la oxidación de Swern (Mancuso, A. J.; Swern, D. Activated Dimetil Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis. *Synthesis* **1981**, 165-185) en **1c** seguido de cetilización con etilenglicol proporcionó **1d** que después se hidrogenizó para dar **1e**.

Las secuencias de reacción descritas anteriormente (Figura 1 y Figura 2) generan los compuestos aminociclohexil éter de la presente invención inicialmente en forma de la base libre. La base libre puede convertirse, si se desea, en la sal monohidrocloreto mediante metodologías conocidas, o como alternativa, si se desea, en otras sales de adición de ácidos por reacción con los ácidos inorgánicos u orgánicos apropiados. Las sales de adición de ácidos también pueden prepararse metatéticamente por reacción de una sal de adición de ácidos con un ácido que es más fuerte que el que da lugar a la sal inicial.

Se aprecia que pueden existir uno o más centros quirales en los compuestos usados dentro del alcance de la presente invención y por lo tanto dichos compuestos existirán en diversas formas estereoisoméricas. Los solicitantes pretenden incluir todos los diversos estereoisómeros dentro del alcance de la invención. Aunque los compuestos pueden prepararse en forma de racematos y convenientemente pueden usarse como tales, también pueden aislarse enantiómeros individuales o preferiblemente sintetizarse mediante técnicas conocidas, si se desea. Tales racematos y enantiómeros individuales y mezclas de los mismos pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Si se producen formas enantioméricas puras pueden aislarse por HPLC preparativa quiral. La base libre puede convertirse, si se desea, en la sal monohidrocloreto mediante metodologías conocidas, o como alternativa, si se desea, en otras sales de adición de ácidos por reacción con otros ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de adición de ácidos también pueden prepararse metatéticamente haciendo reaccionar una sal de adición de ácidos con un ácido que es más fuerte que el del anión de la sal inicial.

La presente invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas, complejos, quelatos, solvatos, formas cristalinas o amorfas, metabolitos, precursores metabólicos o profármacos de los compuestos de la presente invención. Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables pueden prepararse haciendo reaccionar, respectivamente, un grupo funcional de hidroxilo o amino con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como se identifica a continuación. Un profármaco es un fármaco que se ha modificado químicamente y puede estar biológicamente inactivo en su sitio de acción, pero que se degrada o modifica por uno o más procesos enzimáticos u otros *in vivo*, para dar la forma bioactiva parental. Generalmente, un profármaco tiene un perfil farmacocinético diferente que el compuesto parental, tal como, por ejemplo, que es más fácil de absorber a través del epitelio, tiene mejor solubilidad o formación de sal y/o tiene mejor estabilidad sistémica (por ejemplo, una semivida en plasma aumentada).

Los expertos en la materia reconocerán que las modificaciones químicas de un fármaco parental para producir un compuesto incluyen: (1) derivados de amida o éster terminal que son susceptibles de escindirse mediante esterasas o lipasas; (2) péptidos terminales que pueden reconocerse por proteasas específicas o no específicas; o (3) un derivado que provoca que el profármaco se acumule en un sitio de acción a través de selección de membrana, y combinaciones de las técnicas anteriores. Se describen procedimientos convencionales para la reselectión y preparación de derivados profármacos en H. Brundgaard, Design of Prodrugs, (1985). Los expertos en la materia son expertos en la preparación de profármacos y conocen a la perfección su significado.

La presente invención también incluye los complejos o quelatos, metabolitos o complejos metabólicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Puede obtenerse información sobre el significado de estos términos y referencias acerca de su preparación buscando en diversas bases de datos, por ejemplo Chemical Abstracts y el sitio web de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA). Documentos tales como los siguientes están disponibles en la FDA: Guidance for Industry, "In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling", U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Noviembre de 1999, Guidance for Industry, "In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the DRUG DEVELOPMENT PROCESS: STUDIES IN VITRO", U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Abril de 1997.

Los procedimientos sintéticos descritos en este documento, especialmente cuando se toman con el conocimiento general en la técnica, proporcionan suficiente orientación a los especialistas en la técnica para realizar la síntesis, aislamiento y purificación de los compuestos de la presente invención.

Composiciones y vías de administración

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos, seleccionados entre cualquiera de los compuestos o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de los mismos, descritas anteriormente, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y proporciona adicionalmente un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos, seleccionados entre que el grupo que consiste en:

10 Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-1-(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

15 Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

20 Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

25 Base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

30 Base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente, y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

35 En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

40 Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

45 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto que es base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma o cualquier solvato de la misma, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y proporciona adicionalmente un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

- 5 En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente, y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

10 En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- 15 Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma; junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP; y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

- 20 En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; junto con cantidades apropiadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP; y proporciona adicionalmente un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- 30 Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- 35 Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma; junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP que da como resultado una solución intravenosa isotónica de dicho compuesto a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a 100 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 1 a 400 mM a un pH de aproximadamente 7,5 a 4,0; y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

- 40 En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP que dan como resultado una solución intravenosa isotónica de dicho compuesto a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a 100 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 1 a 400 mM a un pH de aproximadamente 7,5 a 4,0; y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 50 Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- 5 Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma; junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF agua para inyección USP que dan como resultado una solución intravenosa isotónica de dichos a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml a 80 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 10 a 80 mM a un pH de aproximadamente 6,5 a 4,5; y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.
- 10

- En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto, que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo, junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP que da como resultado una solución intravenosa isotónica de dicho compuesto a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml a 80 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 10 a 80 mM a un pH de aproximadamente 6,5 a 4,5; y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.
- 15

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 20 Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- 25 Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma; junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP que da como resultado una solución intravenosa isotónica de dicho compuesto a una concentración de aproximadamente 10 mg/ml a 40 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 20 a 60 mM a un pH de aproximadamente 6 a 5; y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.
- 30

- En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto que es monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP que da como resultado una composición intravenosa isotónica de dicho compuesto a una concentración de aproximadamente 10 mg/ml a 40 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 20 a 60 mM a un pH de aproximadamente 6 a 5; y también proporciona un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.
- 35

- En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 40

Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- 45 Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

- Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma; junto con cantidades adecuadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP que dan como resultado una solución intravenosa isotónica de dicho compuesto a una concentración de aproximadamente 20 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 40 mM a un pH de aproximadamente 5,5; y también proporciona un método para la fabricación de dicha
- 50

composición o medicamento.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición o medicamento que incluye un compuesto que es monohidrócloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; junto con cantidades apropiadas de cloruro sódico USP, ácido cítrico USP, hidróxido sódico NF y agua para inyección USP que da como resultado una solución intravenosa isotónica de dicho compuesto a una concentración de aproximadamente 20 mg/ml en citrato sódico de aproximadamente 40 mM a un pH de aproximadamente 5,5; y proporciona adicionalmente un método para la fabricación de dicha composición o medicamento.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que incluyen un compuesto de la presente invención en mezcla o asociado de otra manera con uno o más vehículos, excipientes y diluyentes inertes, así como ingredientes opcionales si se desea. Estas composiciones son útiles, por ejemplo, como patrones de ensayo, medios convenientes de preparación de mercancías a granel, o composiciones farmacéuticas. Una cantidad ensayable de un compuesto de la invención es una cantidad que puede medirse fácilmente mediante procedimientos y técnicas de ensayo convencionales como es bien conocido y valorado por los especialistas en la técnica. En general, las cantidades ensayables de un compuesto de la invención variarán de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 75% en peso del peso total de la composición. Los vehículos inertes incluyen cualquier material que no degrade o reaccione covalentemente de otra manera con un compuesto de la invención. Son ejemplos de vehículos inertes adecuados agua; tampones acuosos, tales como los que son útiles en general en análisis por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC); disolventes orgánicos tales como acetonitrilo, acetato de etilo, hexano y similares (que son adecuados para su uso en diagnósticos o ensayos *in vitro*, pero típicamente no son adecuados para la administración a un animal de sangre caliente); y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como solución salina fisiológica.

De esta manera, la presente invención proporciona una composición farmacéutica o veterinaria (en lo sucesivo denominada simplemente composición farmacéutica.) que contiene un compuesto de la presente invención, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La invención además proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de compuesto de la presente invención, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma que permita administrar la composición a un paciente. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de un sólido, líquido o gas (aerosol). Las vías de administración típicas incluyen, sin limitación, la vía oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, como se usa en este documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, epidural, intraesternal o técnicas de infusión. La composición farmacéutica de la invención se formula para permitir que los ingredientes activos contenidos en la misma estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones a administrar a un paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido, cápsula u oblea puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente del compuesto en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

Los materiales usados en la preparación de las composiciones farmacéuticas deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más compuestos (ingredientes activos) conocidos por un efecto particularmente deseable. Será evidente para los especialistas habituales en la técnica que la dosificación óptima del ingrediente o ingredientes activos en la composición farmacéutica dependerá de varios factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de sujeto (por ejemplo, ser humano), la forma particular del ingrediente activo, la manera de administración y la composición empleada.

En general, la composición farmacéutica incluye un compuesto de la presente invención como se describe en este documento, mezclado con uno o más vehículos. El vehículo o vehículos pueden estar formados por partículas, de forma que las composiciones estén, por ejemplo, en forma de comprimido o en forma de polvo. El vehículo o vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral o un líquido inyectable. Además, el vehículo o vehículos pueden ser gaseosos, para proporcionar una composición de aerosol útil, por ejemplo, en administración por inhalación.

Cuando está destinada para la administración oral, la composición preferiblemente está en forma sólida o líquida, incluyéndose formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y gel dentro de las formas consideradas en este documento como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición puede formularse en un polvo, granulado, comprimido de compresión, píldora, cápsula, sello, chicle, oblea, grageas o una forma similar. Dicha composición sólida típicamente contendrá uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, puede estar presente

uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como jarabes, goma arábica, sorbitol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina, y mezclas de los mismos; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; cargas tales como lactosa, manitol, almidón, fosfato cálcico, sorbitol, metilcelulosa y mezclas de los mismos; lubricantes tales como estearato de magnesio, polímeros de alto peso molecular tales como polietilenglicol, ácidos grasos de alto peso molecular tales como ácido esteárico, sílice, agentes humectantes tales como lauril sulfato sódico, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina, un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja, y un agente colorante.

10 Cuando la composición está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso.

La composición puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión acuosa o aceitosa, o incluso polvos secos que pueden reconstituirse con agua y/u otro medio líquido antes del uso. El líquido puede ser para administración oral o para administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando están destinadas a la administración oral, las composiciones preferidas contienen, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, agente espesante, conservante (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de alquilo), tinte/colorante y potenciador del aroma (aromatizante). En una composición destinada a administrarse por inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante (por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de alquilo), agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión (por ejemplo, sorbitol, glucosa u otros jarabes con azúcar), tampón, estabilizante y agente isotónico. El agente emulsionante puede seleccionarse entre lecitina o monooleato de sorbitol.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico. Un adyuvante preferido es la solución salina fisiológica. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Las composiciones líquidas destinadas para administración parenteral u oral deben contener una cantidad de compuesto de la invención tal que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente esta cantidad es al menos 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando está destinada para administración oral, esta cantidad puede variar entre 0,1 y aproximadamente 70% del peso de la composición. Las composiciones orales preferidas contienen entre aproximadamente 4% y aproximadamente 50% del compuesto aminociclohexiléter activo. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosificación parenteral contenga entre 0,01 y 10 % en peso de compuesto activo.

La composición farmacéutica puede destinarse a administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender convenientemente una solución, emulsión, pomada, crema o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol y emulsionantes y estabilizantes. En una composición farmacéutica para administración tópica pueden estar presentes agentes espesantes. Si está destinada a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones típicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% p/v (peso por unidad de volumen).

La composición puede destinarse a administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como excipiente no irritante adecuado. Estas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol. Se prefieren las ceras de bajo punto de fusión para la preparación de un supositorio, siendo ceras adecuadas mezclas de glicéridos de ácidos grasos y/o manteca de cacao. Las ceras pueden fundirse y el compuesto aminociclohexiléter se dispersa homogéneamente por agitación. La mezcla homogénea fundida después se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, por lo tanto, se solidifica.

La composición puede incluir diversos materiales que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una envuelta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la envuelta de recubrimiento típicamente son inertes y pueden seleccionarse entre, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los

ingredientes activos pueden encerrarse en una cápsula de gelatina o sello.

La composición en forma sólida o líquida puede incluir agente que se une al compuesto aminociclohexil éter y de esta manera ayuda a la liberación de los componentes activos. Los agentes adecuados que pueden tener esta función incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención puede constar de unidades de dosificación gaseosas, por ejemplo, puede estar en forma de un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una diversidad de sistemas que varían desde los de naturaleza coloidal a sistemas que contienen envases a presión. La liberación puede realizarse por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que administra los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas de una sola fase, bifásicos o
- 10 trifásicos para liberar el ingrediente o ingredientes activos. La liberación del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, sub-recipientes y similares, que conjuntamente pueden formar un kit. Los aerosoles preferidos pueden determinarse por un especialista en la técnica, sin experimentación indebida.

- Esté en forma sólida, líquida o gaseosa, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener uno o más agentes farmacológicos conocidos usados en métodos para modular la actividad de los canales iónicos en un
- 15 animal de sangre caliente o para modular la actividad de los canales iónicos *in vitro*, o usarse en el tratamiento y/o prevención de arritmias incluyendo arritmia auricular/supraventricular y arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, aleteo auricular, aleteo ventricular, enfermedades del sistema nervioso central, convulsión, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades producidas por una elevación de los niveles sanguíneos de colesterol o triglicéridos), isquemias cerebrales o de miocardio, hipertensión, síndrome de largo QT, ictus,
- 20 migraña, enfermedades oftálmicas, diabetes mellitus, miopatías, miotonía de Becker, miastenia grave, paramiotonía congénita, hipertermia maligna, parálisis periódica hipercalémica, miotonía de Thomsen, trastornos autoinmunes, rechazo de injertos en trasplantes de órganos o trasplante de médula ósea, insuficiencia cardíaca, hipotensión, enfermedad de Alzheimer, demencia y otros trastornos mentales, alopecia, disfunción sexual, impotencia, enfermedades desmielinizantes, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, espasmos epilépticos, depresión,
- 25 ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, trastornos respiratorios, fibrosis quística, asma, tos, inflamación, artritis, alergias, incontinencia urinaria, síndrome del intestino irritable y trastornos gastrointestinales tales como inflamación gastrointestinal y úlcera u otras enfermedades. Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes que se sabe que producen un aumento de la libido, analgesia o anestesia local.

- Las composiciones pueden prepararse por una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Los
- 30 compuestos de aminociclohexil éter de la presente invención pueden estar en forma de un solvato en un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua o solución fisiológica salina. Como alternativa, los compuestos pueden estar en forma de la base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable tal como la sal hidrocloreto, sulfato, fosfato, citrato, fumarato, metanosulfonato, acetato, tartrato, maleato, lactato, mandelato, salicilato, succinato y otras sales conocidas en la técnica. La sal apropiada se elegirá para mejorar la biodisponibilidad o estabilidad del
- 35 compuesto para el modo de empleo apropiado (por ejemplo, para vías de administración oral o parenteral).

- Una composición destinada a administrarse por inyección puede prepararse combinando el compuesto aminociclohexil éter de la presente invención con agua, y preferiblemente agentes tamponantes, para formar una solución. El agua preferiblemente es agua estéril sin pirógenos. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la
- 40 formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de manera no covalente con el compuesto aminociclohexil éter para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto aminociclohexil éter en el sistema de liberación acuoso. En las composiciones acuosas de la invención deseablemente están presentes tensioactivos porque los compuestos de aminociclohexil éter de acuerdo con la presente invención pueden ser hidrófobos. Otros vehículos para inyección incluyen, sin limitación, oleato de etilo sin peróxidos estéril, alcoholes deshidratados, propilenglicol, así como mezclas de los mismos.

- 45 Los adyuvantes farmacéuticos adecuados para las soluciones de inyección incluyen agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, tampones y reguladores de la viscosidad. Los ejemplos de estos adyuvantes incluyen etanol, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), tampones tartrato, tampones citrato y reguladores de la viscosidad de óxido de polietileno de alto peso molecular. Estas formulaciones farmacéuticas pueden inyectarse por vía intramuscular, epidural, intraperitoneal o intravenosa.

- 50 Como se usa en este documento, "tratamiento de arritmia" se refiere a una terapia para una arritmia. Se usa una cantidad eficaz de una composición de la presente invención para tratar una arritmia en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. Los métodos para administrar cantidades eficaces de agentes antiarrítmicos son bien conocidos en la técnica e incluyen la administración de una forma de dosificación oral o parenteral. Estas formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, formas de dosificación parenterales. Estas formas de dosificación
- 55 incluyen, pero sin limitación, soluciones parenterales, comprimidos, cápsulas, implantes de liberación sostenida y sistemas de liberación transdérmica. Generalmente, para algunos tratamientos se prefiere la administración oral o intravenosa. La cantidad y frecuencia de dosificación se seleccionan para crear un nivel eficaz del agente sin efectos

perjudiciales. Generalmente variara desde una dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, y típicamente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg, cuando se administra por vía oral o por vía intravenosa para conseguir efectos antiarrítmicos u otra aplicación terapéutica.

La administración de las composiciones de la presente invención puede realizarse en combinación con la administración de otros agentes. Por ejemplo, puede desearse administrar un antagonista de opiáceos, tal como naloxona, si un compuesto presenta actividad opiácea y no se desea tal actividad. La naloxona puede antagonizar la actividad opiácea del compuesto administrado sin interferencia adversa con la actividad antiarrítmica. Como otro ejemplo, el compuesto aminociclohexil éter de la invención puede coadministrarse con epinefrina para inducir anestesia local.

10 Otras composiciones

La presente invención también proporciona kits que contienen una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de las fórmulas anteriores. El kit también incluye instrucciones para uso de la composición farmacéutica para modular la actividad de canales iónicos, para el tratamiento de arritmias o para la producción de analgesia y/o anestesia local, y para las otras utilidades descritas en este documento. Preferiblemente, un paquete comercial contendrá una o más dosis unitarias de la composición farmacéutica. Por ejemplo, tal dosis unitaria puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Será evidente para los especialistas habituales en la técnica que los compuestos que son sensibles a la luz y/o al aire pueden requerir un envasado y/o formulación especial. Por ejemplo, puede usarse un envase que sea opaco a la luz y/o cerrado herméticamente para evitar el contacto con el aire ambiental, y/o estos compuestos sensibles pueden formularse con recubrimientos o excipientes adecuados.

Realizaciones farmacológicas

En otras realizaciones, la presente invención proporciona uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente, para uso en métodos para modular la actividad de canales iónicos en un animal de sangre caliente o para modular la actividad de los canales iónicos *in vitro*. En una versión de esta realización, el animal de sangre caliente en el que se modula la actividad de los canales iónicos es un mamífero; en una versión, el animal de sangre caliente es un ser humano; en una versión, el animal de sangre de caliente es un animal de granja.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

Base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma;

5 Base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal de la misma, o cualquier solvato de la misma; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se han descrito anteriormente, para uso en métodos para modular la actividad del canal iónico en un animal de sangre caliente o para modular la actividad del canal iónico *in vitro*.

10 En una versión de esta realización, el animal de sangre caliente en el que se modula la actividad de los canales iónicos es un mamífero; en otra versión, el animal de sangre caliente es un ser humano; en otra versión, el animal de sangre caliente es un animal de granja.

Como se describe dentro de la presente invención, varios estados patológicos cardíacos pueden tratarse y/o prevenirse por medio del uso de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente. Estos compuestos de la presente invención son compuestos moduladores de los canales iónicos que individualmente o junto con uno o más compuestos adicionales pueden modular selectivamente ciertas corrientes iónicas. Las corrientes iónicas a las que se hace referencia en este documento, generalmente son corrientes cardíacas y más específicamente son corrientes de sodio y corrientes de repolarización temprana.

Las corrientes de repolarización temprana corresponden a las corrientes iónicas cardíacas que se activan rápidamente después de la despolarización del voltaje de membrana y que producen la repolarización de la célula. Muchas de estas corrientes son corrientes de potasio y pueden incluir la corriente transitoria de salida I_{to1} (tal como Kv4.2 y Kv4.3), y la corriente rectificadora retardada ultrarrápida (I_{Kur}) (tal como Kv1.5, Kv1.4 y Kv2.1). La corriente rectificadora retardada ultrarrápida (I_{Kur}) también se ha descrito como I_{sus} . También se ha descrito una segunda corriente transitoria de salida dependiente de calcio (I_{to2}).

Los estados patológicos que pueden tratarse y/o prevenirse por la presente invención pueden incluir diversas enfermedades cardiovasculares.

Los estados patológicos cardíacos que pueden tratarse y/o prevenirse por la presente invención pueden incluir arritmias tales como los diversos tipos de arritmia ventricular y auricular, por ejemplo, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular y aleteo ventricular.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos moduladores de los canales iónicos que pueden usarse para inhibir selectivamente corrientes cardíacas de repolarización temprana y corrientes cardíacas de sodio.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos modulares de los canales iónicos que pueden usarse para inhibir selectivamente corrientes cardíacas de repolarización temprana y corrientes cardíacas de sodio en condiciones en las que en el corazón está presente un "sustrato arritmogénico". Un "sustrato arritmogénico" se caracteriza por una reducción en la duración del potencial de acción cardíaco y/o cambios en la morfología del potencial de acción, potenciales de acción prematuros, altos ritmos cardíacos, y también puede incluir una mayor variabilidad en el tiempo entre los potenciales de acción y un aumento en la acidez del medio cardíaco debido a isquemia o inflamación. Se observan cambios como estos durante situaciones de isquemia de miocardio o inflamación y en situaciones que preceden al inicio de arritmias tales como fibrilación auricular.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de canales iónicos en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de canales iónicos en una situación *in vitro*, que comprende administrar *in vitro* una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o

profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

5 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para bloquear/inhibir la actividad/conductancia de canales iónicos en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una
10 composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para bloquear/inhibir la actividad/conductancia de canales iónicos en una situación *in vitro*, que comprende administrar *in vitro* una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo,
15 quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un proceso para modular la actividad de los canales iónicos de potasio en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una
20 composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de canales iónicos de potasio que se abren por voltaje en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una
30 composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de corrientes cardíacas de sodio en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una
40 composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para modular la actividad de los canales iónicos en corrientes cardíacas de repolarización temprana y en corrientes cardíacas de sodio en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho
45 compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para bloquear/inhibir la actividad de los canales iónicos en corrientes cardíacas de repolarización temprana y en corrientes cardíacas de sodio en un animal de sangre de caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que
55

incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para bloquear/inhibir los canales iónicos cardiacos responsables de la actividad de los canales iónicos en las corrientes cardiacas de repolarización temprana y las corrientes cardiacas de sodio en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para bloquear/inhibir la actividad de los canales iónicos en corrientes cardiacas de repolarización temprana y corrientes cardiacas de sodio en un animal de sangre caliente en condiciones en las que está presente un sustrato arritmogénico en el corazón de dicho animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona método para bloquear/inhibir los canales iónicos cardiacos responsables de la actividad de los canales iónicos en corrientes cardiacas de repolarización temprana y corrientes cardiacas de sodio en un animal de sangre caliente en condiciones en las que en el corazón de dicho animal de sangre caliente está presente un sustrato arritmogénico, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, las corrientes cardiacas de repolarización temprana mencionadas en la presente invención comprenden corrientes iónicas que se activan rápidamente después de la despolarización del voltaje de membrana y que producen la repolarización de la célula.

En otras realizaciones, las corrientes cardiacas de repolarización temprana mencionadas en la presente invención comprenden la corriente cardiaca transitoria de salida de potasio (I_{to}) y/o la corriente rectificadora retardada ultrarrápida (I_{Kur}).

En otras realizaciones, la corriente cardiaca transitoria de salida de potasio (I_{to}) y/o la corriente rectificadora retardada ultrarrápida (I_{Kur}) mencionadas en la presente invención comprenden al menos una de las corrientes Kv4.2, Kv4.3, Kv2.1, Kv1.4 y Kv1.5.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir arritmias en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la arritmia auricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la arritmia ventricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable,

éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente

- 5 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la fibrilación auricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo que necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

- 10 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la fibrilación ventricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

- 15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir el aleteo auricular en un animal de sangre de caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

- 20 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir el aleteo ventricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, o un solvato, sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, complejo, quelato, estereoisómero, mezcla estereoisomérica, isómero geométrico, forma cristalina o amorfa, metabolito, precursor metabólico o profármaco de los mismos, incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos, y mezclas de éstos; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

- 25 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir arritmia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 40 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 45 base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 50 base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

5 base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

10 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la arritmia auricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:

15 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

20 base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

25 base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

30 base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

35 base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

40 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la arritmia ventricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

45 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del

mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

5 base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

10 base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

15 base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

20 base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la fibrilación auricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:

25 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano base libre o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

30 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

35 base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

40 base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

45 base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

- 5 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la fibrilación ventricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 10 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 15 base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 20 base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 25 base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

- 30 base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.

- 35 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir el aleteo auricular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 40 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- 45 base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;

- cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- 5 base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- 10 base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.
- 15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir aleteo ventricular en un animal de sangre caliente que comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención tales como los seleccionados entre el grupo consistente en:
- 20 base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- 25 base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- 30 base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1R,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- 35 base libre de (1R,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1S,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- 40 base libre de (1S,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo;
- base libre de (1R,2S)/(1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal del mismo, o cualquier solvato del mismo; o una composición o medicamento que incluye dicho compuesto o mezcla que comprende compuestos como se ha descrito anteriormente.
- 45 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención permite utilizar los compuestos descritos anteriormente en métodos *in vitro* e *in vivo*. En una realización, los canales iónicos, tales como los canales cardiacos de potasio, se bloquean *in vitro* o *in vivo*.

Los canales iónicos son proteínas de membrana ubicuas en las células de los animales de sangre caliente tales como mamíferos. Sus papeles fisiológicos críticos incluyen el control del potencial eléctrico a través de la membrana, la mediación del equilibrio iónico y de fluidos, el favorecimiento de la transmisión neuromuscular y neuronal, la transducción rápida de señales a través de la membrana y la regulación de la secreción y contractilidad.

5 Por consiguiente, los compuestos que sean capaces de modular la actividad o función de los canales iónicos apropiados serán útiles en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de enfermedades o trastornos producidos por una función defectuosa o inadecuada de los canales iónicos. Se ha descubierto que los compuestos de la invención tienen una actividad significativa para modular la actividad de diversos canales iónicos tanto *in vivo* como *in vitro*.

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una composición que contiene dicho compuesto, para uso en métodos para modular la actividad de canales iónicos en un animal de sangre caliente o para modular la actividad de canales iónicos *in vitro*. Algunos de los canales iónicos en los que los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención tienen efecto modulador son diversos canales de potasio y sodio. Estos canales iónicos de potasio y sodio pueden activarse por voltaje (también conocidos como canales que se abren por voltaje) o activarse por ligando (también conocidos como canales que se abren por ligando), y pueden estar presentes en sistemas cardiacos y/o neuronales.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención de acuerdo con la fórmula (IE), o composición que contiene dicho compuesto, para uso en métodos para modular la actividad de canales iónicos en un animal de sangre caliente o para modular la actividad de canales iónicos *in vitro*, donde dichos canales iónicos corresponden a algunos de los canales iónicos cardiacos y/o neuronales responsables de una o más corrientes de repolarización temprana que comprenden los que se activan rápidamente después de la despolarización de la membrana y que producen la repolarización de las células.

En otra realización de la presente invención, las corrientes de repolarización temprana mencionadas anteriormente comprenden la corriente de salida transitoria de potasio (I_{to} en el caso cardiaco o I_A en el caso neuronal) y/o la corriente rectificadora retardada ultrarrápida (I_{Kur}); e incluyen al menos una de las corrientes Kv4.2, Kv4.3, Kv2.1, Kv1.3, Kv1.4 y Kv1.5.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o composición que contiene dicho compuesto, para uso en métodos para modular la actividad de canales iónicos en un animal de sangre caliente o para modular la actividad de canales iónicos *in vitro*, donde dichos canales iónicos corresponden a los canales iónicos cardiacos o neuronales que son responsables de la corriente Kv1.5.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o composición que contiene dicho compuesto, para uso en métodos para modular la actividad de canales iónicos en un animal de sangre caliente o para modular la actividad de canales iónicos *in vitro*, donde dichos canales iónicos corresponden al canal de potasio que es responsable de la corriente Kv4.2.

35 Además, los canales iónicos de sodio activados por voltaje comprenden la serie Na_v1 , Na_v2 o Na_v3 y pueden estar presentes en los sistemas cardiaco, neuronal, músculo esquelético, sistema nervioso central y/o sistema nervioso periférico (por ejemplo, hH1Na).

En el caso de los canales cardiacos de sodio, en estudios sobre los canales iónicos en miocitos aislados de aurícula humana, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención producen un bloqueo dependiente de frecuencia de los canales cardiacos de sodio. En estos estudios, se observó un aumento del bloqueo de los canales cardiacos de sodio con índices de estimulación más rápidos, con un aumento del bloqueo de sodio varias veces durante los índices de estimulación rápidos. Estos protocolos se han diseñado para imitar los intervalos de recuperación cortos durante la fibrilación.

Como se ha indicado anteriormente, la modulación de la actividad de un canal iónico como se ha usado anteriormente puede implicar pero sin limitación el bloqueo o inhibición de la conductancia de la corriente a través del canal iónico.

De esta manera, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad o afección en un animal de sangre caliente que padece o tiene la enfermedad o afección, y/o prevenir que se produzca una enfermedad o afección en un animal de sangre caliente, donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una composición que contiene un compuesto de la presente invención a un animal de sangre caliente que lo necesite. Algunas de las enfermedades y afecciones a las que pueden aplicarse los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención son las siguientes: arritmia incluyendo arritmia auricular/supraventricular y arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, aleteo auricular, aleteo ventricular, enfermedades del sistema nervioso central, convulsión, enfermedades cardiovasculares (por

ejemplo, enfermedades producidas por una elevación de los niveles sanguíneos de colesterol o triglicéridos), isquemia cerebral o de miocardio, hipertensión, síndrome de QT largo, ictus, migraña, enfermedades oftálmicas, diabetes mellitus, miopatías, miotonía de Becker, miastenia grave, paramiotonía congénita, hipertermia maligna, parálisis periódica hipercalémica, miotonía de Thomsen, trastornos autoinmunes, rechazo de injertos en trasplante de órganos o en trasplante de médula ósea, insuficiencia cardíaca, hipotensión, enfermedad de Alzheimer, demencia y otros trastornos mentales, alopecia, disfunción sexual, impotencia, enfermedades desmielinizantes, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, espasmos epilépticos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, trastornos respiratorios, fibrosis quística, asma, tos, inflamación, artritis, alergias, incontinencia urinaria, síndrome del intestino irritable y trastornos gastrointestinales tales como inflamación gastrointestinal y úlcera.

- 10 Además, la presente invención proporciona un método para producir analgesia o anestesia local en un animal de sangre caliente, que incluye administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto. Estos métodos pueden usarse para aliviar o prevenir la sensación de dolor en un animal de sangre caliente.

- 15 La invención además proporciona un método para aumentar la libido en un animal de sangre caliente, que incluye administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto. Estas composiciones y métodos pueden usarse, por ejemplo, para tratar una disfunción sexual, por ejemplo, impotencia en el sexo masculino, y/o para mejorar el deseo sexual de un paciente sin disfunción sexual. Como otro ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse a un toro (u otro animal de cría) para promover la eyaculación de una mayor cantidad de semen, donde el semen eyaculado se recoge y se almacena para uso cuando sea necesario fertilizar a una vaca para promover una programa de cría.

- 20 Además, la presente invención proporciona un método en una situación *in vitro*, donde una preparación que contiene canales iónicos se pone en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto aminociclohexil éter de la invención. Las preparaciones adecuadas que contienen canales cardíacos de sodio y/o canales cardíacos de potasio incluyen células aisladas de tejido cardíaco así como líneas celulares cultivadas. La etapa de la puesta en contacto incluye, por ejemplo, la incubación de los canales iónicos con un compuesto en condiciones y durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la modulación de la actividad de los canales por el compuesto.

- 25 La administración de las composiciones de la presente invención puede realizarse en combinación con la administración de otros agentes. Por ejemplo, puede desearse administrar un antagonista de opiáceos, tal como naloxona, si un compuesto presenta actividad opiácea y no se desea dicha actividad. La naloxona puede antagonizar la actividad opiácea del compuesto administrado sin interferir de forma adversa con la actividad antiarrítmica. Como otro ejemplo, un compuesto aminociclohexiléter de la invención puede coadministrarse con epinefrina para inducir anestesia local.

- 30 Para evaluar si un compuesto tiene una actividad farmacológica deseada con la presente invención, puede someterse a una serie de ensayos. El ensayo preciso a emplear dependerá de la respuesta fisiológica de interés. La bibliografía publicada contiene numerosos protocolos para ensayar la eficacia de un agente terapéutico potencial, y estos protocolos pueden emplearse con los presente compuestos y composiciones.

- 35 Por ejemplo, en relación con el tratamiento o prevención de arritmias, puede realizarse una serie de cuatro ensayos. En el primero de estos ensayos, se administra un compuesto de la presente invención como una infusión intravenosa creciente (que se duplica con cada dosis) cada 5 minutos a una rata consciente. Los efectos del compuesto sobre la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y el ECG se miden continuamente. Se administran dosis crecientes hasta que se produce un acontecimiento adverso severo. El acontecimiento adverso relacionado con el fármaco se identifica como de origen respiratorio, del sistema nervioso central o del sistema cardiovascular. Este ensayo proporciona una indicación de si el compuesto está modulando la actividad de los canales de sodio y/o los canales de potasio, y además proporciona información sobre la toxicidad aguda. Los índices del bloqueo de los canales de sodio son el intervalo creciente P-R y el ensanchamiento del complejo QRS del ECG. El bloqueo de los canales de potasio tiene como resultado una prolongación del intervalo Q-T del ECG.

- 40 Un segundo ensayo implica la administración de un compuesto como una infusión a ratas anestesiadas con pentobarbital en las que el ventrículo izquierdo se somete a una estimulación eléctrica de ondas cuadradas realizada de acuerdo con un protocolo preestablecido descrito con más detalle más adelante. Este protocolo incluye la determinación de umbrales para la inducción de extrasístoles y fibrilación ventricular. Además, los efectos sobre la refractoriedad eléctrica se evalúan por una técnica de un solo latido extra. Además, se registran los efectos sobre la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y el ECG. En este texto, los bloqueantes de canales de sodio producen cambios de ECG esperados por el primer ensayo. Además, los bloqueantes de canales de sodio también elevan los umbrales para la inducción de extrasístoles y fibrilación ventricular. El bloqueo de los canales de potasio se revela por un aumento de la refractoriedad y ensanchamiento de los intervalos Q-T del ECG.

Un tercer ensayo implica la exposición de corazones aislados de rata a concentraciones crecientes de un compuesto. En el corazón aislado se registran las presiones ventriculares, el ritmo cardiaco, la velocidad de conducción y el ECG en presencia de concentraciones variables del compuesto. El ensayo proporciona indicios de efectos tóxicos directos sobre el miocardio. Además, pueden averiguarse la selectividad, potencia y eficacia de acción de un compuesto en condiciones que simulan isquemia. Es de esperar que las concentraciones consideradas eficaces en este ensayo sean beneficiosas en los estudios electrofisiológicos.

Un cuarto ensayo es la estimación de la actividad antiarrítmica de un compuesto contra las arritmias inducidas por oclusión de arterias coronarias en ratas anestesiadas. Es de esperar que un buen compuesto antiarrítmico tenga actividad antiarrítmica a dosis que tienen efectos mínimos sobre el ECG, la presión sanguínea o el ritmo cardiaco en condiciones normales.

Todos los ensayos anteriores se realizan usando tejido de rata. Para asegurarse de que un compuesto no tiene efectos que son sólo específicos para el tejido de rata, se realizan experimentos adicionales en perros y primates. Para evaluar la posible acción bloqueante de los canales de sodio y los canales de potasio *in vivo* en perros, en un compuesto se ensayan los efectos sobre el ECG, la velocidad de conducción epicárdica ventricular y las respuestas a estímulos eléctricos. Un perro anestesiado se somete a un procedimiento de tórax abierto para exponer el epicardio del ventrículo izquierdo. Después de retirar el pericardio del corazón, se cose un electrodo de registro/estimulación sobre la superficie epicárdica del ventrículo izquierdo. Usando esta serie, y protocolos de estimulación adecuados, puede evaluarse la velocidad de conducción a través del epicardio así como la respuesta al estímulo eléctrico. Esta información junto con las mediciones del ECG permite evaluar si se produce bloqueo de los canales de sodio y/o potasio. Como ocurre en el primer ensayo en ratas, un compuesto se administra como una serie de dosis en embolada crecientes. Al mismo tiempo, se evalúan los posibles efectos tóxicos de un compuesto sobre el sistema cardiovascular del perro.

Los efectos de un compuesto sobre el ECG y las respuestas a los estímulos eléctricos también se evalúan en monos (*Macaca fascicularis*) anestesiados intactos. En esta preparación, se coloca de forma conveniente una cánula de presión sanguínea y electrodos de ECG en un mono anestesiado. Además, se pone un electrodo de estimulación en la aurícula y/o ventrículo derecho, junto con un electrodo de potencial de acción monofásico. Como en los ensayos descritos anteriormente, la respuesta de ECG y de estimulación eléctrica a un compuesto revela la posible presencia de un bloqueo de los canales de sodio y/o potasio. El potencial de acción monofásico también revela si un compuesto ensancha el potencial de acción, una acción esperada de un bloqueante de los canales de potasio.

Como otro ejemplo, en relación con la mitigación o prevención de la sensación del dolor, puede realizarse el siguiente ensayo. Para determinar los efectos de un compuesto de la presente invención sobre la respuesta de un animal a una sensación de dolor agudo, se evalúan los efectos de un ligero pinchazo con una jeringa que pesa 7,5 g equipada con una aguja 23G que se aplica en el lomo afeitado de una cobaya (*Cavia porcellus*) después de la administración subcutánea de suficiente solución (50 µl, 10 mg/ml) en solución salina para inducir una vesícula visible en la piel. Cada ensayo se realiza en el área central de la vesícula y también en la periferia para comprobar la difusión de la solución de ensayo desde el punto de administración. Si el animal de ensayo se estremece en respuesta al estímulo, esto demuestra la ausencia de bloqueo de sensación del dolor. El ensayo puede realizarse a intervalos de hasta 8 horas o más después de la administración. Los sitios de formación de vesículas se examinan después de 24 horas para comprobar las anomalías en la piel después de la administración local de las sustancias de ensayo o del vehículo usado para la preparación de las soluciones de ensayo.

En los ejemplos y a menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida se obtuvieron a partir de empresas de suministro comercial bien conocidas, por ejemplo, en Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), y fueron de calidad y pureza convencionales. "Éter" y "etil éter" se refieren a dietil éter; "h." se refiere a horas; "min." se refiere a minutos; "GC" se refiere a cromatografía de gases; "v/v" se refiere a volumen por volumen; y las relaciones son relaciones en peso a menos que se indique otra cosa.

EJEMPLO 1

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)-2-[(3R)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 1).

El esquema de reacción para la preparación del compuesto 1 descrito en este documento se ilustra en la Figura 1.

Preparación de intermedios

N-terc-Butoxicarbonil-3R-pirrolidinol (1R)

A una solución agitada y enfriada (0 °C) de (*R*)-3-pirrolidinol (20,6 g, 236 mmol; N° de cat. Omega HP-2113) en THF anhidro (800 ml) se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (56,7 g, 260 mmol, N° de cat. Aldrich 20,524-9) en THF (200 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La

concentración al vacío de la mezcla de reacción y la destilación de lecho corto al vacío del residuo transparente dieron **1R** (42 g, rendimiento de 95%) en forma de un aceite transparente e incoloro, que cristalizó después de un periodo de reposo.

Caracterización: R_f 0,58 (CHCl_3 -MeOH, 4:1, v/v), ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 4,4 (s a, 1H), 3,5-3,2 (m, 4H), 2,5 (s a, 1H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,4 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154,7, 79,3, 70,6, 69,8, 54,1, 53,9, 43,9, 43,4, 33,8, 33,3, 28,4; IR (película) 3411, 1678 cm^{-1} ; EIMS m/z (intensidad relativa) 187 (M^+ , 8), 169 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$, 0,5), 132 (25), 114 (39), 87 (13), 57 (100); HRMS m/z calc. para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M^+) 187,12081, encontrado 187,12084.

***N*-terc-Butoxicarbonil-3R-benciloxipirrolidina (2R)**

Una suspensión de hidruro sódico (8,08 g, 269 mmol, 80%, N° de cat. Aldrich 25,399-5) en THF anhidro (100 ml) se agitó, se dejó reposar y el sobrenadante se desechó. El residuo gris se lavó con THF (2 x 50 ml) y después se re-suspendió en THF (700 ml). A la suspensión agitada y enfriada (0 °C) de hidruro sódico se le añadió gota a gota una solución de **1R** (41,7 g, 223 mmol) en THF (200 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente bromuro de bencilo (26,5 ml, 223 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (8,20 g, 22,3 mmol, N° de cat. Aldrich 14,077-5). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron salmuera (300 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla resultante se ajustó a neutralidad con HCl ac. 1 M. Esta mezcla se extrajo con hexano (100 ml) y el extracto de hexano se secó (MgSO_4 anhidro) y se concentró a presión reducida para dar 64,3 g (rendimiento >98%) de un aceite amarillo, que según mostró el análisis por GC consistía casi exclusivamente en el producto deseado. Una pequeña cantidad del aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluida con hexano-acetato de etilo (3:1) para dar **2R** en forma de un aceite incoloro, que cristalizó después de un periodo de reposo.

Caracterización de **2R**: R_f 0,58 (CHCl_3 -MeOH, 4:1, v/v), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,12 (s a, 1H), 3,55-3,40 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154,5, 138,0, 128,3, 127,6, 79,1, 77,7, 76,8, 70,8, 51,4, 50,7, 44,0, 43,6, 31,4, 30,4, 28,4; IR (película) 2975, 1691, 1410 cm^{-1} ; HRMS m/z calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M^+) 277,16779, encontrado 277,16790.

3R-Benciloxipirrolidina (3R)

Una mezcla de ácido trifluoroacético (50 ml, N° de cat. Aldrich T6,220-0) y **2R** (20 g, 72 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua (250 ml) y la solución acuosa ácida resultante se extrajo con Et_2O (2 x 150 ml). A la capa acuosa ácida se le añadió cuidadosamente en porciones NaHCO_3 sólido hasta que se produjo la saturación. Después, la solución acuosa básica se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4 anhidro). La evaporación del disolvente al vacío produjo 8,0 g de **3R** (rendimiento de 62%).

Caracterización de **3R**: R_f 0,24 (CHCl_3 -MeOH, 9:1, v/v), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,17 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H); IR (película) 3400, 1452, 1100, 1068 cm^{-1} .

(1R,2R)/(1S,2S)-1-[(3R)-benciloxipirrolidinil]ciclohexan-2-ol (4R)

Una mezcla de óxido de ciclohexeno (12,5 ml, 120,9 mmol, N° de cat. Aldrich C10,250-4), **3R** (14,3 g, 80,6 mmol) y agua (6 ml) se calentó a 80 °C durante 9,5 h, después de lo cual el análisis por GC reveló el consumo completo de **3R**. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (140 ml). Mediante la adición de HCl ac. 1 M (55 ml), el pH se ajustó a 4,6 y la mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 200 ml). Después de ajustar la capa acuosa a pH 12,5 mediante la adición de NaOH ac. al 40% (puede añadirse NaCl para realizar la separación en 2 capas transparentes), se extrajo con Et_2O (1 x 400 ml, 1 x 200 ml). Los extractos Et_2O combinados (de la capa acuosa básica) se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y se concentraron a presión reducida y después al vacío a 55 °C con agitación, para dar **4R** en forma de un aceite naranja (15,9 g, 72%) de pureza 96% (GC).

Caracterización de **4R**: R_f 0,24 (EtOAc - $i\text{PrNH}_2$, 98:2, v/v); ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7,4-7,2 (m, 5H), 4,5 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,9 (s a, 1H), 3,4-3,2 (m, 1H), 3,0-2,5 (m, 4H), 2,4 (t, J 10 Hz, 1H), 2,2-1,9 (m, 2H), 1,9-1,6 (m, 4H), 1,3-1,1 (m, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138,30, 128,35, 127,61, 127,55, 77,98, 77,71, 71,07, 71,01, 70,52, 70,45, 64,96, 64,89, 54,16, 52,74, 46,83, 45,43, 33,24, 31,53, 31,34, 25,20, 24,13, 21,40, 21,33; IR (película) 3450 (ancho) cm^{-1} .

(1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-Benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano (5R).

(a) A una solución agitada y enfriada (0 °C) de **4R** (32,7 g, pureza de 88% por análisis por GC, 104 mmol) y Et_3N (13,8 g, 135 mmol, N° de cat. Aldrich 13,206-3) en CH_2Cl_2 (210 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (15,8 g, 135 mmol, N° de cat. Aldrich M880-0). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante

30 min y después a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 min. Después, la mezcla de reacción se lavó con una mezcla 1:1 de H₂O-NaHCO₃ ac. saturado (200 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 200 ml, 2 x 150 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración de la capa orgánica al vacío produjo el mesilato bruto en forma de un aceite viscoso, que se agitó a alto vacío durante 3 h para retirar los restos residuales del material volátil, y después se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(b) A una suspensión de NaH (3,75 g, dispersión al 80% en aceite mineral, 125 mmol, N° de cat. Aldrich 25,399-5) en etilenglicol dimetil éter anhidro (350 ml) se le añadió una solución de 3,4-dimetoxifenetil alcohol (23,2 g, 125 mmol, N° de cat. Aldrich 19,765-3) en etilenglicol dimetil éter (100 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para completar la formación del alcóxido sódico.

A la mezcla del alcóxido (véase la parte b anterior) se le añadió rápidamente una solución del mesilato (véase la parte a anterior) en etilenglicol dimetil éter anhidro (100 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (200 ml), seguido de concentración a presión reducida. La solución acuosa resultante se diluyó con agua (400 ml) y su pH se ajustó a pH 0,5 mediante la adición de HCl ac. al 10%. Para retirar el 3,4-dimetoxifenetil alcohol que no reaccionó, la capa acuosa ácida se extrajo con Et₂O (2 x 600 ml). Después, el pH de la solución acuosa se ajustó a pH 6,3 mediante la adición de NaOH ac. 5 M y la capa acuosa resultante se extrajo con Et₂O (600 ml). A la capa acuosa se le añadió Et₂O (600 ml), el pH se ajustó a 6,4 y las capas se separaron. Esta operación se repitió para realizar ajustes del pH a 6,5 y 6,7. Los extractos de éter que siguieron los ajustes de pH 6,3-6,7 se combinaron, se concentraron a presión reducida hasta un volumen de ~800 ml y se secaron (Na₂SO₄ anhidro). La retirada del disolvente al vacío produjo 34,4 g (pureza de 95% por análisis por GC) del compuesto del título en forma de un aceite pardo. La purificación de este material por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluida con un sistema de gradiente disolvente de hexano-EtOAc (6,6:1 → 2:1) que contenía *i*-PrNH₂ al 0,5% v/v dio la mezcla diastereomérica **5R** en forma de un aceite amarillo (rendimiento de 70%) en dos fracciones: 7,9 g (pureza de 97% por análisis por GC) y 25,5 g (pureza de 95% por análisis por GC).

Caracterización: R_f 0,14 (hexanos-EtOAc, 2:1 que contenía *i*-PrNH₂ al 0,5%); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 148,94, 147,59, 138,77, 132,30, 128,30, 127,62, 127,42, 120,90, 112,77, 111,55, 79,18, 78,07, 70,93, 69,82, 63,93, 57,46, 56,02, 55,90, 49,22, 36,59, 31,37, 28,70, 26,97, 23,08, 22,82; EIMS m/z (intensidad relativa) 440 (M⁺, 2) 333 (15) 274 (67) 165 (40) 91 (100).

Resolución de (1S,2S)- y (1R,2R)-2-[(3R)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexanos (5RRR y 5SSR).

La mezcla diastereomérica 5R se separó usando una HPLC Prochrom 110 equipado con un cuerpo de columna de 110 mm de diámetro interno, una longitud del lecho de 850 mm, y una longitud máxima del lecho de 400 mm (columna cargada). La columna se cargó con sílice Kromasil (10 micrómetros, 100 ángstrom, fase normal). Se aisló 5RRR con una diastereoselectividad de 99,5% y una pureza química de 97%.

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO (1), MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)-2-[(3R)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)CICLOHEXANO.

A un matraz Erlenmeyer de 500 ml equipado con una junta 24/40 a 22°C y cargado con una solución agitada de **5RRR** (12,7 mmol) en alcohol isopropílico (70 ml, calidad de HPLC de EM science, N° de cat. PX1838-1) se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico (5 ml, al 37%, Aldrich N° 25,814-8). Después de agitar la solución durante 10 minutos, se añadió catalizador de Pd-C (1,5 g, al 10%, Aldrich N° 20,569-9) y el recipiente de reacción se equipó con un adaptador de entrada de gas (junta 24/40, N° de cat. Kontes KT185030-2440) conectado a un aspirador de agua. El matraz de reacción se evacuó por aspiración del agua durante 1 min y después se cargó con H₂ mediante un globo unido a la entrada de gas. Después de agitar vigorosamente la mezcla de reacción durante 1 h a 22 °C y a presión positiva de H₂, los análisis por TLC y GC indicaron el consumo total del sustrato y la conversión limpia en el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna cargada con Celite 545® (Fisher) (45 mm de diámetro y 35 mm de altura, pre-humedecida con metanol bajo succión para eliminar las burbujas de aire y para garantizar la captación eficaz por el carbón durante la filtración) y el catalizador de Pd-C se aclaró bien con metanol (3 x 40 ml). La solución metanólica ácida se concentró a presión reducida azeotrópicamente con benceno o tolueno para dar un residuo que se agitó vigorosamente en acetato de etilo durante 1-2 días para facilitar la formación de un sólido o de cristales.

Caracterización: p.f. 144-150 °C; R_f 0,37 (AcOEt/isoPrNH₂, 95:5); IR 1514, 1263, 1111 cm⁻¹; MS (ES) m/z 350,5; ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 148,84, 147,57, 131,10, 120,54, 112,14, 111,26, 69,41, 68,81, 67,51, 66,32, 59,48, 55,88, 52,35, 35,80, 32,32, 30,06, 28,05, 24,23, 22,95; Calc. para C₂₀H₃₁NO₄·HCl: C 62,24%; H 8,36%; N 3,63%; Encontrado: C 62,00%; H 8,42%; N 3,57%; [α]_D -46,7° (c 1,52, CH₃OH); [α]_D -39,6° (c 1,00, CHCl₃)

Preparación de monocristales del Compuesto 1 para cristalografía de Rayos X

El Compuesto 1 (200 mg) se disolvió en EtOH caliente (3 ml) y después la solución se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente durante 3 días. Los cristales que se habían formado y la evaporación adicional del disolvente restante (~ 1 ml) durante 2 días más proporcionaron cristales adecuados para mediciones por difracción de rayos X.

5

Determinación de la Estructura por Rayos X del Compuesto 1Parte ExperimentalRecolección de Datos

Se montó una laminilla de cristal transparente de $C_{20}H_{32}NO_4Cl$ que tenía unas dimensiones aproximadas de 0,25 x 0,20 x 0,04 mm sobre una fibra de vidrio. Todas las mediciones se realizaron en un detector de área ADSC CCD acoplado con un difractómetro Rigaku AFC7 con radiación DE Mo-K α monocromada por grafito.

10

Las constantes celulares y la matriz de orientación para la recolección de los datos correspondían a una célula monoclinica con dimensiones:

$$a = 8,4333(7) \text{ \AA}$$

15

$$b = 9,4675(9) \text{ \AA} \quad \beta = 93,125(7)^\circ$$

$$c = 12,581(1) \text{ \AA}$$

$$V = 1003,0(1) \text{ \AA}^3$$

Para $Z = 2$ y F.W. = 385,93, la densidad calculada es 1,28 g/cm³. Basándose en las ausencias sistemáticas de: $0k0: k \pm 2n$

un análisis estadístico de distribución de densidad, y la solución satisfactoria y refinamiento de la estructura, se determinó que el grupo espacial era: $P2_1$ (#4)

20

Los datos se recogieron a una temperatura de $-100 \pm 1^\circ\text{C}$ hasta un valor máximo de 2θ de $50,2^\circ$. Los datos se recogieron en oscilaciones de $0,50^\circ$ con exposiciones de 60,0 segundos. Se realizó un barrido de datos usando oscilaciones ω de $-18,0$ a $23,0^\circ$ a $\chi = -90,0^\circ$. Se realizó un segundo barrido usando oscilaciones θ de $0,0$ a $190,0^\circ$ a $\chi = -90,0^\circ$. La distancia entre el cristal y el detector era 39,68 mm. El ángulo de desplazamiento del detector era $-5,50^\circ$.

25

Reducción de Datos

De las 7703 reflexiones que se recogieron, 3390 fueron únicas ($R_{\text{int}} = 0,053$, Friedels no fusionado); se fusionaron reflexiones equivalentes. Los datos se recogieron y se procesaron usando d*TREK¹. Las intensidades y sigmas de red se obtuvieron como se indica a continuación:

30

$$F^2 = [\sum (P_i - mB_{\text{ave}})] \cdot L_p$$

donde P_i es el valor en cuentas para el i -ésimo píxel

m es el número de píxeles en el área de integración

B_{ave} es la media de fondo

35

L_p es el factor de Lorentz y el factor de polarización

$$B_{\text{ave}} = \sum (B_j)/n$$

donde n es el número de píxeles en el área de fondo

B_j es el valor del i -ésimo píxel en cuentas

$$\sigma^2(F_{\text{hkl}}^2) = [(\sum P_i) + m((\sum (B_{\text{ave}} - B_j)^2)/(n-1))] \cdot L_p \cdot \text{errmul} + (\text{erradd} \cdot F^2)^2$$

40

donde $\text{erradd} = 0,05$

$\text{errmul} = 1,40$

El coeficiente de absorción lineal, μ , para la radiación de Mo-K α es 2,1 cm⁻¹. Se aplicó una corrección de absorción empírica que dio como resultado factores de transmisión que variaban de 0,73 a 1,00. Los datos se corrigieron para los efectos de Lorentz y de polarización.

Solución y Refinamiento de la Estructura

- 5 La estructura se resolvió por métodos directos² y se expandió usando técnicas de Fourier³. Los átomos que no eran de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Esta configuración se eligió basándose en los resultados del un refinamiento paralelo de las dos configuraciones posibles, y se confirmó adicionalmente por el parámetro de Flack refinado. Los átomos de hidrógeno implicados en los enlaces de hidrógeno se refinaron isotrópicamente y el resto se incluyeron en posiciones fijas. El ciclo final de refinamiento de mínimos cuadrados de matriz completa⁴ en F² se basó en 3390 reflexiones observadas y 242 parámetros variables y convergió (el cambio mayor de parámetro fue 0,00 veces su esd) con factores de conformidad no ponderados y ponderados de:

$$R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o| = 0,057$$

$$wR2 = [\sum (w (F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2} = 0,082$$

- 15 La derivación típica de una observación de peso⁵ unitario fue 0,97. El esquema de temporización se basó en parámetros estadísticos de recuento. Los gráficos de $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$ frente a $|F_o|$, el orden de reflexión en la recolección de datos, sin θ/λ y diversas clases de índices mostraron tendencias inusuales. Los picos máximo y mínimo de la diferencia final del mapa de Fourier correspondieron a 0,30 y -0,32 e⁻/Å³, respectivamente.

- 20 Los factores de dispersión de átomos neutros se cogieron de Cromer y Waber⁶. Los efectos de dispersión anómalos se incluyeron en Fcalc⁷; los valores para $\Delta f'$ y $\Delta f''$ fueron los de Creagh y McAuley⁸. Los valores para los coeficientes de atenuación de masa son los de Creagh y Hubbell⁹. Todos los cálculos se realizaron usando el paquete de software cristalográfico teXsan¹⁰ de Molecular Structure Corporation.

Bibliografía

- (1) d*TREK: Area Detector Software. Version 4,13, Molecular Structure Corporation. (1996-1998).
- 25 (2) SIR97: Altomare, A., Burla, M.C., Cammali, G. Cascarano, M., Giacovazzo, C., Guagliardi, A, Moliterni, A.G.G., Polidori, G., Spagna, A. SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. (1990). J. Appl. Cryst., 32, 115-119.
- (3) DIRDIF94: Beurskens, P.T., Admiraal, G., Beurskens, G., Bosman, W.P., de Gelder, R., Israel, R. and Smits, J.M.M.(1994). The DIRDIF-94 program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, The Netherlands.
- 30 (4) Función de mínimos cuadrados minimizada:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

- (5) Desviación típica de una observación de peso unitario:

$$[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$$

donde:

- 35 N_o = número de observaciones
 N_v = número de variables

(6) Cromer, D. T. & Waber, J. T.; "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, The Kynoch Press, Birmingham, England, Tabla 2.2 A (1974).

(7) Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964).

- 40 (8) Creagh, D. C. & McAuley, W.J. ; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Tabla 4.2.6.8, páginas 219-222 (1992).

(9) Creagh, D. C. & Hubbell, J.H.; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Tabla 4.2.4.3, páginas 200-206 (1992).

(10) teXsan for Windows version 1,06: Crystal Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation (1997-9).

DETALLES EXPERIMENTALESA. Datos del Cristal

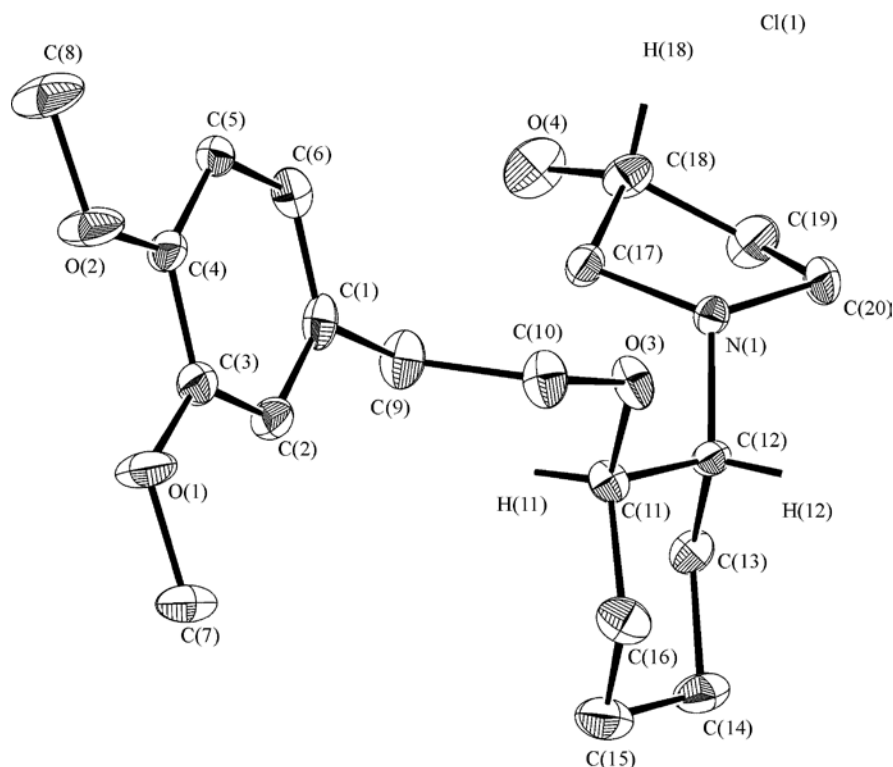
Fórmula Empírica	C ₂₀ H ₃₂ NO ₄ Cl
Peso de la Fórmula	385,93
Color del Cristal, Hábito	transparente, laminilla
Dimensiones del Cristal	0,25 x 0,20 X 0,04 mm
Sistema del Cristal	monoclínico
Tipo de Red	Primitivo
Parámetros de Red	a = 8,4333(7) Å b = 9,4675(9) Å c = 12,581(1) Å β = 93,125(7) ° V = 1003,0(1) Å ³
Grupo Espacial	P2 ₁ (#4)
valor de Z	2
D _{calc}	1,278 g/cm ³
F ₀₀₀	416,00
μ(MoKα)	2,15 cm ⁻¹

B. Mediciones de Intensidad

Detector	ADSC Quantum 1 CCD
Goniómetro	Rigaku AFC7
Radiación	MoKα (λ = 0,71069 Å) monocromado por grafito
Apertura del Detector	94 mm x 94 mm
Imágenes de Datos	462 exposiciones a 60,0 segundos
Intervalo de oscilación ω (χ=-90,0)	-18,0 - 23,0°
Intervalo de oscilación φ (χ=-90,0)	0,0 - 190,0°
Posición del Detector	39,68 mm
Ángulo de desplazamiento del Detector	-5,50°
2θ _{máx}	50,2°
Nº de Reflexiones Medidas	Total: 7703
Correcciones	Única: 3390 (R _{int} = 0,053, Friedels no fusionado) Lorentz-polarización Absorción/desintegración/descamación (factores de trans.: 0,7295 - 1,0000)

C. Solución y Refinamiento de la Estructura

Solución de la Estructura	Métodos Directos (SIR97)
Refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Función Minimizada	Σ w (Fo ² - Fc ²) ²
Pesos por Mínimos Cuadrados	1/σ ² (Fo ²) = 4Fo ² /σ ² (Fo ²)
Dispersión Anormal	Todos los átomos que no son de hidrógeno
Nº de Observaciones (I>0,00σ(I))	3390
Nº de Variables	242
Relación Reflexión/Parámetro	14,01
Residuales (refinados en F ² , todos los datos): R1; wR2	0,057 ; 0,082
Calidad del Indicador de Ajuste	0,97
Desplaz. Máx/Error en el Ciclo Final	0,00
Nº de Observaciones (I>3,00σ(I))	2624
Residuales (refinados en F>3,00σ(I)) : R1; wR2	0,033 ; 0,038
Pico máximo en el Mapa de Dif. Final	0,30 e ⁻ /Å ³
Pico mínimo en el Mapa de Dif. Final	-0,32 e ⁻ /Å ³

Estructura de Rayos X del Compuesto 1

Los resultados de la determinación de la estructura por Rayos X para el compuesto 1 confirmaron la configuración absoluta y la asignación estructural como monohidrocloreto de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano. Por consiguiente, por análisis de inferencia y espectroscopía, se confirmaron la configuración absoluta y la asignación estructural para el compuesto 2, el compuesto 3, el compuesto 4, el compuesto 5, el compuesto 6 y el compuesto 7.

EJEMPLO 2**MONOHIDROCLORURO DE (1S,2S)-2-[(3R)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 2)**

Se preparó **5SSR**, (1S,2S)-2-[(3R)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano, y se resolvió de acuerdo con el Ejemplo 1. Después, se obtuvo el compuesto 2 a partir de **5SSR** usando el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1 con respecto a la preparación del Compuesto 1.

Caracterización: Calc. para $C_{20}H_{31}NO_4 \cdot HCl$: C 62,24, H 8,36, N 3,63, Encontrado: C 62,20, H 8,46, N 3,55; $[\alpha]_D + 26,69^\circ$ (c 13,04 g/L, $CHCl_3$)

EJEMPLO 3**MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)-CICLOHEXANO (COMPUESTO 3)****Preparación de Intermedios**

N-Benciloxicarbonil-3-pirrolidinol (1b). A una solución enfriada ($-60^\circ C$) de **1a** (20,0 g, 225 mmol) y Et_3N (79 ml, 560 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (34 ml, 225 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml). Después de que se completara la adición en 45 min, la mezcla de reacción (una suspensión amarilla) se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. 1 M (350 ml) y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa ácida se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron. La evaporación al vacío del disolvente proporcionó 59,6 g de un aceite amarillo pálido, que se bombeó adicionalmente a alto vacío durante 15 min para producir 58,2 g (17% por encima del rendimiento teórico) de **1b** adecuado para la siguiente etapa sin purificación adicional. R_f 0,42 ($EtOAc-iPrNH_2$, 98:2, v/v); 1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,30 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,80 (d, J 15 Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H);

^{13}C RMN (50 MHz, APT, CDCl_3) δ 137,0 (+), 128,5 (-), 127,5 (-), 71,0 (-), 70,0 (-), 66,5 (+), 55,0 (+), 54,5 (+), 44,0 (+), 43,5 (+), 34,0 (+), 33,5 (+); IR (película) 3415 (ancho), 1678 cm^{-1} .

N-Benciloxicarbonil-3-pirrolidinona (1c). A una solución enfriada (-60 °C) de cloruro de oxalilo (23 ml, 258,6 mmol) en CH_2Cl_2 (400 ml) se le añadió gota a gota una solución de DMSO (36,7 ml, 517,3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura por debajo de -40 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 15 min. Después, se añadió gota a gota una solución de **1b** (58,2 g, no más de 225 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -50 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 30 min antes de añadir Et_3N (158,3 ml, 1,125 mol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se lavó con agua (600 ml), HCl ac. 1 M (580 ml) y agua (400 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para producir 54,5 g de un aceite ámbar, que se bombeó adicionalmente a alto vacío con agitación a temperatura ambiente durante 25 min para dar 52 g (5,6% por encima del rendimiento teórico) de **1c** adecuado para la siguiente etapa sin purificación adicional. R_f 0,81 (EtOAc - $i\text{PrNH}_2$, 98:2, v/v); ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,30 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 4H), 2,60 (t, J 7 Hz, 2H); ^{13}C RMN (50 MHz, APT, CDCl_3) δ 136,0 (+), 128,5 (-), 128,0 (-), 67,0 (+), 52,5 (+), 42,5 (+), 36,5 (+); IR (película) 1759, 1708 cm^{-1} .

7-Benciloxicarbonil-1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonano (1d). Una mezcla de **1c** (52 g, no más de 225 mmol) y etilenglicol (18,8 ml, 337,4 mmol) en tolueno (180 ml) con una cantidad catalítica de $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,0 g, 5,4 mmol) se calentó a reflujo en un aparato Dean & Stark durante 16 h. La mezcla de reacción después se diluyó con más tolueno (250 ml) y se lavó con NaHCO_3 ac. saturado (150 ml) y salmuera (2 x 150 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con tolueno (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para producir 79,6 g de un aceite oscuro. El producto bruto se disolvió en EtOH (500 ml) y al pasarse a través de un lecho de carbono activado (80 g), se decoloró la solución resultante. El carbono se lavó con más EtOH (1000 ml) y tolueno (500 ml). El filtrado se concentró al vacío y se bombeó adicionalmente a alto vacío durante 1 h para producir 63,25 g (6,8% por encima del rendimiento teórico) de **1d** adecuado para la siguiente etapa sin purificación adicional. R_f 0,78 (EtOAc - $i\text{PrNH}_2$, 98:2, v/v); ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,20 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H); ^{13}C RMN (50 MHz, APT, CDCl_3) δ 137,0 (+), 128,5 (-), 128 (-), 67,0 (+), 65,0 (+), 5,5 (+), 45,0 (+), 34,5 (+); IR (película) 1703 cm^{-1} .

1,4-Dioxo-7-azaspiro[4.4]nonano (1e). Una mezcla de **1d** (34,8 g, no más de 124 mmol) y Pd al 10%-C (14 g) en EtOH (90 ml) se hidrogenó (413,685 kPa (60 psi)) en un aparato agitador Parr a temperatura ambiente durante 1,5 h. El catalizador se retiró por filtración, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se bombeó a alto vacío durante 20 min para producir **1e** (15,9 g, rendimiento cuant.). R_f 0,14 (EtOAc - $i\text{PrNH}_2$, 95:5, v/v); ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (s, 4H), 3,10 (t, J 7 Hz, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,00 (t, J 7 Hz, 2H); ^{13}C RMN (50 MHz, APT, CDCl_3) δ 64,5 (+), 55,0 (+), 45,5 (+), 37,0 (+); IR (película) 3292 cm^{-1} .

(1R,2R)/(1S,2S)-1-(1,4-Dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il)ciclohexan-2-ol (2e).

Una mezcla de **1e** (23,5 g, no más de 182 mmol), óxido de ciclohexeno (23 ml, 220 mmol) y agua (8 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre NaOH ac. al 40% (60 ml) y Et_2O (120 ml). La capa acuosa básica se extrajo dos veces más con Et_2O (2 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se calentó a alto vacío a 50 °C durante 1 h con agitación (para retirar el exceso de óxido de ciclohexeno) para producir 32,8 g de **2e** (rendimiento de 79%). R_f 0,33 (EtOAc - $i\text{PrNH}_2$, 98:2, v/v); ^{13}C RMN (50 MHz, APT, CDCl_3) δ 115,5 (+), 70,0 (-), 65,0 (-), 64,5 (+), 57,0 (+), 46,5 (+), 36,0 (+), 33,5 (+), 25,0 (+), 24,0 (+), 21,5 (+); IR (película) 3457 cm^{-1} .

Se trató (1R,2R)/(1S,2S)-1-[1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il]-2-(3,4-dimetoxifenoxi)ciclohexano en Et_2O (80 ml) con HCl etéreo. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió con Et_2O y se trituró. Se precipitó monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-1-[1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il]-2-(3,4-dimetoxifenoxi)ciclohexano de una mezcla de CH_2Cl_2 - Et_2O . Una solución de (1R,2R)/(1S,2S)-1-[1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il]-2-(3,4-dimetoxifenoxi)ciclohexano con HCl ac. 6 M (50 ml) en 2-butanona (200 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La butanona se evaporó al vacío y la solución acuosa residual se diluyó hasta 250 ml con agua. La solución acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 200 ml) y después con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 combinados se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. El aceite residual se secó azeotrópicamente con tolueno. El producto pegajoso resultante se trituró en Et_2O (500 ml), el sólido resultante se recogió y se disolvió en una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 (~10 ml) y después, la adición de una gran cantidad de Et_2O (~400 ml) provocó la recristalización. El sólido se recogió y se secó a alto vacío durante 3 h para producir **monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-2-(3-cetopirrolidinil)ciclohexano (Compuesto 18)** (1,9 g, rendimiento de 56%).

^1H RMN (400 MHz, base libre, CDCl_3) δ 6,70 (m, 3H, Ar), 3,85 (2 s, 6H, 2 x CH_3O), 3,80-1,10 (m, 20H, alif.); ^{13}C RMN (75 MHz, APT, base libre, CDCl_3) δ 215,21 (+), 148,57 (+), 147,27 (+), 131,64 (+), 120,61 (-), 112,11 (-), 111,03 (-), 79,40 (-), 69,43 (+), 63,64 (-), 58,90 (+), 55,76 (-), 55,70 (-), 48,00 (+), 37,63 (+), 36,31 (+), 29,00 (+), 27,07 (+), 23,54 (+), 23,01 (+); HRMS (EI) masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$: 347,20966, encontrado: 347,21046 (21,1%); Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NCl}$) H, N; C: calc. 62,57; encontrado, C 60,32.

Preparación de monohidrocloreto de (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1-(3,4-Dimetoxifenetoxi)-2-(3-(*R/S*)-hidroxipirrolidinil)ciclohexano (Compuesto 3).

A una suspensión enfriada (0 °C) de borohidruro sódico (1,53 g, 40 mmol) en isopropanol (60 ml) se le añadió lentamente una solución del **Compuesto 18** (6,14 g, 16 mmol) en isopropanol (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min más y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se hidrolizó lentamente con HCl ac. 1 M (80 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente orgánico se evaporó al vacío, la capa acuosa residual se diluyó con agua hasta 150 ml y se extrajo con éter dietílico (1 x 150 ml) y diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos de diclorometano combinados se concentraron hasta 120 ml y se trataron con hidróxido sódico ac. 0,25 M (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces más con diclorometano (2 x 150 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna seca (acetato de etilo-hexano, de 2:1 a 4:1, + isopropilamina al 0,5% v/v) proporcionó 2,0 g (rendimiento de 36%) del compuesto del título en forma de una base libre. Se repartieron 1,9 g de la base libre entre diclorometano (24 ml) y HCl ac. 0,5 M (24 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces más con diclorometano (3 x 24 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. La destilación azeotrópica con benceno (2 x 25 ml) y el secado a alto vacío proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido higroscópico blanquecino (1,58 g). ¹H RMN (400 MHz, base libre, CDCl₃) δ 6,80-6,70 (m, 3H, Ar), 4,20-1,10 (m, 22H, Alif.), 3,80 (2 x s, 6H, 2 x CH₃O); ¹³C RMN (75 MHz, APT, base libre, CDCl₃) δ 148,56 (+), 147,25 (+), 131,83 (+), 120,66 (-), 112,25 (-), 111,00 (-), 79,30 (-), 79,11 (-), 70,96 (-), 70,73 (-), 69,62 (+), 69,50 (+), 63,28 (-), 59,67 (+), 59,35 (+), 55,80 (-), 55,71 (-), 48,70 (+), 48,44 (+), 36,35 (+), 34,33 (+), 34,17 (+), 28,81 (+), 28,76 (+), 27,09 (+), 27,03 (+), 23,30 (+), 23,22 (+), 22,92 (+), 22,86 (+); HRMS (EI) masa calc. para C₂₀H₃₁N₂O: 349,22531, encontrado: 349,22578 (100%); HPLC (Zorbax Extend C18, 150 x 4,6 mm, 5 µ; acetonitrilo al 20-70%: tampón fosfato 10 mM (pH 2,5)) 95,8%; CE 99,8%.

EJEMPLO 4

MONOHIDROCLORURO DE (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)-CICLOHEXANO (COMPUESTO 4)

Se preparó (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi) ciclohexano de acuerdo con el Ejemplo 1. El compuesto del título se formó por hidrogenólisis de (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-[(3*R*)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano en las condiciones descritas en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

MONOHIDROCLORURO DE (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)-CICLOHEXANO (COMPUESTO 5)

Se preparó (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano de acuerdo con el Ejemplo 1. El compuesto del título se preparó por hidrogenólisis de (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*)-benciloxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano en las condiciones descritas en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

MONOHIDROCLORURO DE (1*R*,2*R*)-2-[(3*S*)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)-CICLOHEXANO (COMPUESTO 6)

Se preparó monohidrocloreto de (1*R*,2*R*)-2-[(3*S*)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano (compuesto de 6) de acuerdo con el método del Ejemplo 1, pero partiendo de 3-(*S*)-hidroxipirrolidina.

EJEMPLO 7

MONOHIDROCLORURO DE (1*S*,2*S*)-2-[(3*S*)-HIDROXIPIRROLIDINIL]-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)-CICLOHEXANO (COMPUESTO 7)

Se preparó monohidrocloreto de (1*S*,2*S*)-2-[(3*S*)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano (compuesto de 7) de acuerdo con el método de los Ejemplos 1 y 2, pero partiendo de 3-(*S*)-hidroxipirrolidina.

EJEMPLO COMPARATIVO 8

MONOHIDROCLORURO DE (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)-2-(1,4-DIOXA-7-AZASPIRO[4.4]NON-7-IL)-CICLOHEXANO (COMPUESTO 9)

A una solución enfriada (0 °C) de **2e** (4,62 g, 20 mmol) y trietilamina (2,64 g, 26 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,0 g, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45

min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se lavó con una mezcla de agua-bicarbonato sódico ac. saturado (1:1, v/v, 30 ml). La capa acuosa se recogió y se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para producir el mesilato bruto adecuado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 A hidruro sódico (0,72 g, dispersión al 80% en aceite mineral, 24 mmol) suspendido en DME (20 ml) se le añadió una solución de 3,4-dimetoxifenetil alcohol (4,46 g, 24 mmol) en DME (20 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

- 10 El mesilato en DME (40 ml) se añadió rápidamente al alcóxido y la mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con agua (60 ml) y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl ac. al 10% a pH 0,3 y se extrajo con éter dietílico (2 x 75 ml). La capa acuosa se recogió, se basificó a pH 7,0 con NaOH ac. 5 M y se extrajo con éter dietílico (3 x 70 ml). Los extractos de éter dietílico combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para producir 7,1 g (rendimiento de 89%) del compuesto del título en forma de una base libre.

- 15 La amina libre (0,58 g, 1,48 mmol) se repartió entre diclorometano (8 ml) y HCl ac. 0,5 M (8 ml). La capa acuosa se recogió y se extrajo dos veces más con diclorometano (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir 0,62 g (rendimiento de 98%) del compuesto del título. R_f 0,13 (EtOAc-hexanos, 1:4, v/v, + $iPrNH_2$ al 0,5% v/v); 1H RMN (400 MHz, amina libre, $CDCl_3$) δ 6,75 (m, 3H, Ar), 3,86-1,16 (m, 24H, Alif.); ^{13}C RMN (75 MHz, APT, amina libre, $CDCl_3$) δ 148,59 (+), 147,2 (+), 131,95 (+), 120,74 (-), 115,24 (+), 112,26 (-), 111,04 (-), 79,10 (-), 69,78 (+), 64,22 (+), 64,00 (-), 60,48 (+), 55,84 (-), 55,74 (-), 49,92 (+), 36,48 (+), 35,84 (+), 28,60 (+), 26,92 (+), 23,01 (+), 22,74 (+); HRMS (EI) masa calc. para $C_{22}H_{33}NO_5$: 391,23587, encontrado: 391,23546 (100%); HPLC (Zorbax Extend C18, 150 x 4,6 mm, 5 μ ; acetonitrilo al 20-7-%:tampón fosfato 10 mM (pH 2,5)) 84,2%; CE 98,5%.

EJEMPLO COMPARATIVO 9

- 25 MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-1-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)-2-(PIRROLIDINIL)CICLOHEXANO (COMPUESTO 10)

- 30 Se calentaron a reflujo pirrolidina (10,5 g, 148 mmol), óxido de ciclohexeno (15 ml, 148 mmol) y agua (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 7 h. La mezcla naranja enfriada se repartió entre hidróxido sódico ac. saturado (150 ml) y éter dietílico (150 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (75 ml) y las capas de éter dietílico combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El éter dietílico se retiró al vacío y el aceite residual se destiló al vacío (p.e. 51 °C a vacío total) para dar (1R,2R)/(1S,2S)-2-(pirrolidinil)ciclohexan-1-ol (21,9 g, 87%). ^{13}C RMN (50 MHz, APT, $CDCl_3$) δ 70,47 (-), 64,82 (-), 47,44 (+), 33,15 (+), 25,11 (+), 24,23 (+), 24,00 (+), 21,12 (+).

- 35 A una solución enfriada (0 °C) de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(pirrolidinil)ciclohexan-1-ol (1,7 g, 10 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 13 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo puro (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 min más y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Los lavados combinados se extrajeron de nuevo con diclorometano (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación al vacío del disolvente produjo el mesilato bruto adecuado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A NaH (0,33 g, 11 mmol) en DME (15 ml) se le añadió una solución de 3,4-dimetoxifenetil alcohol (2,0 g, 11 mmol) en DME (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de argón.

- 40 El mesilato en DME (20 ml) se añadió al alcóxido y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se recogió con agua (100 ml) y el pH se ajustó a pH 1 con HCl ac. 1 M. Después, la solución acuosa ácida se extrajo con éter dietílico (100 ml) y el pH se ajustó a pH 13. La extracción con éter dietílico (2 x 100 ml) proporcionó la base libre del compuesto del título. El tratamiento con cloruro de hidrógeno etéreo seguido de trituración en éter dietílico produjo 1,0 g (rendimiento de 27%) del compuesto del título en forma de la sal hidroccloruro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,60 (s a, 1H, HN^+), 6,70 (m, 3H, Ar), 3,80 (2 x d, 2 x 6H, CH_3O), 3,70-1,05 (m, 22H, Alif.); ^{13}C RMN (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ 148,72 (+), 147,41 (+), 131,32 (+), 120,69 (-), 112,04 (-), 111,07 (-), 77,82 (-), 68,83 (+), 66,94 (-), 55,87 (-), 53,12 (+), 51,76 (+), 35,92 (+), 30,25 (+), 28,30 (+), 24,34 (+), 23,44 (+), 23,01 (+), 22,13 (+); MS (+LSIMS) M^+ H 334 (100%); Anal. ($C_{20}H_{32}O_3NCl$) H, N; C: calc., 64,94; encontrado, 63,04.

- 50 EJEMPLO COMPARATIVO 10

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)-1-(3-(R)-ACETILOXIPIRROLIDINIL)-2-(3,4-DIMETOXIFENETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 17).

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (5 ml; 70,31 mmol) a una solución de base libre de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-

(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil]pirrolidin-3-ol (2,12 g; 5,49 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a 1 °C. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante una noche. La reacción se siguió por TLC y se visualizó con yodo. El R_f de (1*R*,2*R*)-1-(3-(*R*)-acetiloxipirrolidinil)-2-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano es 0,36 en metanol-cloruro de metileno (0,5:95, v/v). El exceso de cloruro de acetilo y el disolvente se retiraron a presión reducida y a la mezcla restante se le añadió DCM (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir la base libre acetato (1,3 g, 4,35 mmol) con un rendimiento de 61%.

EJEMPLO COMPARATIVO 11

MONOHIDROCLORURO DE (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(3-(*R*/*S*)-HIDROXIPIRROLIDINIL)-2-(1-NAFTALENOETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 25).

Preparación del compuesto intermedio

Monohidrocloruro de (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(3-cetopirrolidinil)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexano

A un matraz que contenía $Mg(ClO_4)_2$ (2,14 g, 0,95 mmol) secado a la llama al vacío, enfriado y cargado con argón se le añadió mediante una cánula una solución de 1-naftalenoetanol (21,6 g, 125 mmol) en CH_3CN (15 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta que se disolvió todo el material y después se añadió óxido de ciclohexeno (1,0 g, 10 mmol) durante un periodo de 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (150 ml), $NaHCO_3$ ac. saturado (50 ml) y Et_2O (100 ml). La capa acuosa se recogió y se extrajo dos veces con Et_2O (2 x 100 ml). Los extractos de Et_2O combinados se lavaron de nuevo con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron al vacío para producir 25,2 g de material bruto, que solidificó después de un periodo de reposo. El exceso de 1-naftalenoetanol se recuperó por recristalizaciones sucesivas en Et_2O -hexanos (1:1, v/v). Las aguas madre resultantes (7,5 g) obtenidas después de 3 recristalizaciones se purificaron por cromatografía usando una mezcla de $EtOAc$ -hexanos (1:5, v/v, + $iPrNH_2$ al 0,5% v/v) para proporcionar 1,5 g (rendimiento de 55%) de (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexan-1-ol bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una suspensión de clorocromato de piridinio (PCC) (4,78 g, 22,2 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) se le añadió toda de una vez una solución de (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexan-1-ol (1,5 g, 5,5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla parda oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se filtró a través de un lecho de gel de sílice cubierto con Na_2SO_4 . El lecho se aclaró adicionalmente con Et_2O (3 x 40 ml) y el filtrado se concentró al vacío para producir 2,0 g de material bruto. El material bruto se aplicó a una columna seca de gel de sílice y se eluyó con una mezcla de $EtOAc$ -hexanos (1:6, v/v, + $iPrNH_2$ al 0,5% v/v) para producir 1,0 g de (2*R*/2*S*)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexan-1-ona (rendimiento de 68%). ^{13}C RMN (50 MHz, APT, $CDCl_3$) δ 203,0 (+), 135,0 (+), 134,0 (+), 132 (+), 129,0 (-), 127,0 (-), 125,5 (-), 125,0 (-), 123,5 (-), 113,0 (-), 83,0 (-), 70,0 (+), 40,0 (+), 34,5 (+), 33,5 (+), 28,0 (+), 23,0 (+); IR (película) 1720 cm^{-1} .

Se calentaron a reflujo (2*R*/2*S*)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexan-1-ona (1,0 g, 3,7 mmol), **2e** (1,2 g, 9,3 mmol) y poli(4-vinilpiridina) o PVP (0,4 g) en benceno (10 ml) en un aparato Dean-stark durante 5 h. Después, la mezcla de reacción enfriada se transfirió rápidamente a un aparato agitador Parr, se añadió Pd sobre carbono activado (0,2 g) y la mezcla se hidrogenó durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el material bruto resultante (cis-trans, 87:13, % de área/GC) se purificó por cromatografía en columna seca con una mezcla de $EtOAc$ -hexanos (1:2, v/v, + $iPrNH_2$ al 0,5% v/v) para proporcionar 1,0 g (rendimiento de 70%) de (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexano, que se calentó a reflujo con HCl ac. 6 M (20 ml) en 2-butanona (80 ml) durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (90 ml). Después, la solución se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml) y CH_2Cl_2 (3 x 70 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 combinados se secaron y el disolvente se evaporó al vacío. La trituración en Et_2O proporcionó monohidrocloruro de (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(3-cetopirrolidinil)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexano (0,82 g, rendimiento de 84%). p.f. 176-178 °C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,53 (s a, 1H, HN^+), 8,06-7,32 (m, 7H, Ar), 4,05-1,16 (m, 20H, alif.); ^{13}C RMN (75 MHz, APT, $CDCl_3$) δ 204,19 (+), 204,02 (+), 134,99 (+), 134,90 (+), 133,65 (+), 131,94 (+), 131,85 (+), 128,71 (-), 127,12 (-), 127,04 (-), 125,92 (-), 125,84 (-), 125,53 (-), 125,45 (-), 123,75 (-), 123,68 (-), 72,49 (-), 71,79 (-), 68,39 (+), 68,24 (+), 65,50 (-), 64,92 (-), 54,73 (+), 54,33 (+), 48,86 (+), 48,22 (+), 35,56 (+), 35,12 (+), 32,91 (+), 26,81 (+), 26,77 (+), 24,00 (+), 22,53 (+), 21,97 (+), 18,3 (+); HRMS (EI) Anál. masa ($C_{22}H_{28}NO_2Cl$) C, H, N.

PREPARACIÓN DE (COMPUESTO 25), MONOHIDROCLORURO DE (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(3-(*R*/*S*)-HIDROXIPIRROLIDINIL)-2-(1-NAFTALENOETOXI)-CICLOHEXANO

A una solución de monohidrocloruro de (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(3-cetopirrolidinil)-2-(1-naftalenoetoxi)ciclohexano (0,55 g, 1,5 mmol) en isopropanol (15 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (0,3 g, 7,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. 6 M

(4 ml) durante 2 h y después se concentró al vacío. El sólido residual se recogió con diclorometano (20 ml), el material insoluble se retiró por filtración y se lavó una vez más con diclorometano (20 ml) y los filtrados combinados se trataron con cloruro de hidrógeno etéreo (20 ml). Los disolventes se evaporaron al vacío y el aceite residual se trituró en éter dietílico (80 ml) para producir 0,32 g (rendimiento de 57%) de un sólido higroscópico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s a, 1H, HN⁺), 8,10-7,30 (m, 7H, Ar), 5,40-1,00 (m, 22H, Alif.); ¹³C RMN (75 MHz, APT, CDCl₃) δ 135,15 (+), 133,59 (+), 131,92 (+), 128,53 (-), 127,05 (-), 126,85 (-), 125,80 (-), 125,40 (-), 123,87 (-), 72,51 (-), 72,17 (-), 68,81 (-), 68,76 (-), 68,57 (+), 66,41 (-), 66,25 (-), 65,19 (-), 59,75 (+), 59,08-58,68 (+), 50,43-49,82 (+), 33,02 (+), 32,98 (+), 26,75 (+), 23,96 (+), 22,93-22,42 (+), 18,23 (+); MS (ES+) M⁺ + H 340,1 (100%); HPLC (Zorbax Extend C18, 150 x 4,6 mm, 5 µ; acetonitrilo al 20-70%:tampón fosfato 10 mM (pH 2,5)) 96,7%; CE 98,7%.

10 EJEMPLO COMPARATIVO 12

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-MORFOLINIL)-1-(2-NAFTENOETOXI)]CICLOHEXANO (COMPUESTO 30)

(i) Se calentaron morfolina (5 ml, 57 mmol), óxido de ciclohexeno (5,8 ml, 57 mmol) y agua (3 ml) a la temperatura de reflujo durante 1,5 h. El análisis por GC mostró que la reacción se había completado. La mezcla enfriada se repartió entre una solución saturada de NaOH (50 ml) y éter (75 ml). La capa acuosa se lavó de nuevo con éter (30 ml) y las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El éter se retiró al vacío para dejar un aceite amarillo (9,83 g). El producto bruto, (1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)]ciclohexanol, se purificó por destilación al vacío (p.e. 75-80°C a vacío total) para dar un líquido transparente (8,7 g). Rendimiento 82,5%.

(ii) A una solución enfriada (0°C) de (1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)]ciclohexanol (6,0 g, 32,4 mmol) y trietilamina (6,8 ml, 48 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió mediante una cánula una solución de cloruro de metanosulfonilo (3,10 ml, 40 mmol) en diclorometano (50 ml). La adición se completó en 10 min, la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 0°C y después a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de diclorometano se lavó con agua (2 x 50 ml) y los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 8,5 g (rendimiento de 100%) del mesilato bruto.

(iii) A hidruro sódico, dispersión al 80% en aceite lavada previamente con hexanos (3 x 20 ml), (1,24 g, 51,6 mmol) en dimetilformamida seca (50 ml) se le añadió mediante una cánula una solución de 2-naftenoetanol (6,8 g, 40 mmol) en dimetilformamida seca (50 ml). La adición se siguió de desprendimiento de gas y, según se agitaba la mezcla de reacción a temperatura ambiente, comenzó a convertirse en un gel. El mesilato que se preparó en la etapa (ii) anterior se disolvió en dimetilformamida (50 ml) y la solución resultante se añadió rápidamente mediante una cánula a la suspensión del alcoholato. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y después la temperatura se redujo a 40°C. La solución amarilla resultante se vertió en agua enfriada con hielo (1500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (500 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente al vacío proporcionó 13,4 g de un aceite ámbar que se disolvió en agua (150 ml) y el pH de la solución se ajustó a pH 2 con HCl acuoso 1 M. La solución acuosa ácida se extrajo con éter etílico (2 x 100 ml) y después se basificó a pH 10 con una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico. La solución acuosa básica se extrajo con éter etílico (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir 7,16 g del aminoéter libre bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 60 (malla 70-230) con una mezcla de acetato de etilo-cloroformo (1:1, v/v) como eluyente para producir 4,37 g de la base libre pura. El producto se disolvió en éter etílico (80 ml) y se convirtió en la sal monohidrocloruro mediante la adición de una solución saturada de HCl en éter etílico (80 ml). Se produjo un aceite de la solución, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en la cantidad mínima de alcohol etílico caliente y la adición de un gran volumen de éter etílico provocó la cristalización. Los cristales se recogieron para producir 3,83 g (rendimiento de 31%) del compuesto del título, p.f. 158-160 °C.

EJEMPLO COMPARATIVO 13

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-MORFOLINIL)-1-(4-BROMOFENETOXI)]CICLOHEXANO (COMPUESTO 32)

(i) El *trans*-aminociclohexanol de partida se prepara de acuerdo con el ejemplo comparativo 12.

(ii) A una solución enfriada (0 °C) de (±)-*trans*-[2-morfolinil]ciclohexanol (3,0 g, 16,2 mmol) y trietilamina (3,4 ml, 24 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió mediante una cánula una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,55 ml, 20,0 mmol) en diclorometano (25 ml). La adición se completó en 5 min y la mezcla de

reacción se agitó durante otra hora a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con diclorometano (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 4,7 g del mesilato bruto.

- 5 (iii) A hidruro sódico, dispersión al 80% en aceite, lavado previamente con hexanos (3 x 10 ml), (0,62 g, 25,8 mmol) en dimetilformamida seca (25 ml) se le añadió mediante una cánula una solución de 4-bromofenetilalcohol (4,0 g, 20 mmol) en dimetilformamida (50 ml). La adición se siguió de desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El mesilato que se preparó en la etapa (ii) anterior se disolvió en dimetilformamida seca (50 ml) y la solución resultante se añadió rápidamente (3 min) mediante una cánula a la suspensión del alcoholato. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas y después la temperatura se redujo a 35°C y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (150 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente al vacío produjo 7,4 g de un aceite que se disolvió en éter (80 ml) y se trató con una solución saturada de HCl en éter. Surgió un aceite de la solución, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en agua (100 ml). La solución acuosa ácida se extrajo con éter etílico (2 x 50 ml) y después se basificó a pH 10 con una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico. La solución acuosa básica se extrajo con éter etílico (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dejar 3,67 g del amino éter libre bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 60 (malla 70-230) con una mezcla de acetato de etilo-diclorometano (1:1, v/v) como eluyente para proporcionar la base libre pura. El producto se disolvió en éter etílico (30 ml) y se convirtió en la sal monohidrocloreto mediante la adición de una solución saturada de HCl en éter etílico (30 ml). El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en la cantidad mínima de alcohol etílico y la adición de un gran volumen de éter etílico provocó la cristalización. Los cristales se recogieron para producir 1,31 g del compuesto del título, p.f. 148-151°C

EJEMPLO COMPARATIVO 14

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-CETOPIRROLIDINIL)-1-(2,6-DICLOROFENETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 41)

- 30 (vi) A una solución enfriada (0 °C) de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il)ciclohexanol (2e) (27,77 g, 120 mmol) y trietilamina (22 ml, 156 mmol) en diclorometano (240 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (12,32 ml, 156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml) y los lavados combinados se extrajeron de nuevo con diclorometano (120 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para producir el mesilato bruto que se bombeó adicionalmente a alto vacío durante 4 horas antes de su uso en la etapa (ix) que se muestra a continuación.

- 40 (vii) 2,6-Diclorofenetil alcohol: a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (13,75 g, 365,75 mmol) en éter dietílico anhidro (500 ml) se le añadió mediante un embudo de adición ácido 2,6-diclorofenilacético en polvo (50 g, 243,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 horas y después se inactivó mediante la lenta adición de una solución acuosa saturada de sulfato sódico (25 ml). La suspensión resultante se agitó durante 3 horas, después se filtró y el material insoluble se lavó cuidadosamente con éter dietílico (2 x 100 ml). Los filtrados de éter combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para producir 38,6 g (rendimiento de 85%) del compuesto del título.

- 45 (viii) A hidruro sódico (144 mmol, 4,32 g, dispersión al 80% en aceite) en etilenglicol dimetil éter anhidro (80 ml) se le añadió una solución de 2,6-diclorofenetil alcohol (27,65 g, 144 mmol) en etilenglicol dimetil éter anhidro (80 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 4 horas.

- 50 (ix) (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-Dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il]-1-(2,6-diclorofenetoxi)ciclohexano: El mesilato de la etapa (vi) en etilenglicol dimetil éter anhidro (80 ml) se añadió rápidamente a la mezcla del alcóxido (viii) y la mezcla resultante se calentó a reflujo fácilmente durante 66 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (200 ml) y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. La solución acuosa residual se diluyó con más agua hasta un volumen de 700 ml, se acidificó a pH 0,5 con una solución acuosa 6 M de HCl y se extrajo con éter dietílico (2 x 600 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 5,9 y después la solución acuosa se extrajo con éter dietílico (700 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para producir 34,0 g del compuesto del título (rendimiento de 70%).

- 55 (x) Monohidrocloreto de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-cetopirrolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)ciclohexano: Una mezcla de

(1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il]-1-(2,6-diclorofenetoxi)ciclohexano (15,85 g, 38,9 mmol, etapa ix) y una solución acuosa 6 M de HCl (100 ml) en 2-butanona (400 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (100 ml) y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. La capa orgánica se diluyó adicionalmente con agua (400 ml) y se extrajo con éter dietílico (500 ml) y con diclorometano (2 x 600 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. La destilación azeotrópica con tolueno proporcionó el compuesto del título que se secó adicionalmente a alto vacío durante 15 min. La sal hidrocloreto se cristalizó por trituración en éter dietílico, los cristales se recogieron y se recrystalizaron en una mezcla de etanol-éter dietílico para producir 11,85 g de producto puro (rendimiento de 77%), que tenía el análisis elemental correcto.

10 EJEMPLO COMPARATIVO 15

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ACETOXIPIRROLIDINIL)-1-(1-NAFTENETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 43)

15 (i) Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-(1-naftenetoxi)ciclohexano: A una solución enfriada (0 °C) de borohidruro sódico en isopropanol (20 ml) se le añadió una solución de monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-cetopirrolidinil)-1-(1-naftenetoxi)ciclohexano (1,4 g, 3,75 mmol) en isopropanol (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. y después durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Los lavados de diclorometano se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para producir el compuesto del título.

20 (ii) Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetoxipirrolidinil)-1-(1-naftenetoxi)ciclohexano: Después, el alcohol intermedio (i) se calentó a reflujo en anhídrido acético (15 ml) durante 2 horas. El exceso de anhídrido acético se retiró al vacío; el residuo se recogió con agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). La solución acuosa se basificó a pH 8,0 y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite residual se disolvió en una
25 pequeña cantidad de diclorometano y se añadió un gran volumen de éter dietílico con el fin de provocar la cristalización de 1,0 g (rendimiento de 65%) del compuesto del título.

EJEMPLO COMPARATIVO 16

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-TIAZOLIDINIL)-1-(2,6-DICLOROFENETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 48)

30 (i) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Tiazolidinil)ciclohexanol: A perclorato de magnesio anhidro (12,93 g, 53,3 mmol) se le añadió una solución de óxido de ciclohexeno (6,1 ml, 58,6 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se añadió una solución de tiazolidina (5,16 g, 55,0 mmol) en acetonitrilo anhidro y la mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 16 horas. La
35 mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (350 ml) y éter dietílico (350 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo una vez más con éter dietílico (350 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto. El aminoalcohol bruto se purificó por cromatografía en columna seca con una mezcla de acetato de etilo-hexanos (1:1, v/v) como eluyente para producir 4,83 g (rendimiento de 47%) del compuesto del título.

40 (ii) A una solución enfriada (0 °C) de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-tiazolidinil)ciclohexanol (3,17 g, 16,9 mmol) y trietilamina (3,08 ml, 22,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,74 ml, 22,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml). Los lavados combinados se extrajeron de nuevo con diclorometano (25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente al vacío produjo el mesilato
45 adecuado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(iii) A hidruro sódico, dispersión al 80% en aceite (608 mg, 20,28 mmol) en etilenglicol dimetil éter (30 ml) se le añadió una solución de 2,6-diclorofenetil alcohol (3,87 g, 20,28 mmol, ejemplo 4, etapa vii) en etilenglicol dimetil éter (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 horas.

50 (iv) Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-tiazolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)ciclohexano: El mesilato (ii) en etilenglicol dimetil éter (15 ml) se añadió rápidamente al alcóxido (iii) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (100 ml) y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. La solución acuosa residual se diluyó con más agua (100 ml) y el pH se ajustó a pH 1,5. La solución acuosa ácida se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar la base libre bruta. El producto se

purificó por cromatografía en columna seca con una mezcla de acetato de etilo-hexanos (1:10, v/v) como eluyente para producir 2,4 g del aminoéter libre bruto. El producto puro (1,0 g) se convirtió en la sal hidrocioruro por tratamiento con HCl etéreo y la sal resultante se recrystalizó en una mezcla de acetona-éter dietílico para producir 0,69 g del compuesto del título.

5 EJEMPLO COMPARATIVO 17

MONOHIDROCLORURO DE (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-CETOPIRROLIDINIL)-1-(2,2-DIFENILETOXI)CICLOHEXANO (COMPUESTO 47)

- 10 (vi) A una solución enfriada (0 °C) de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)ciclohexanol (2e) (2,0 g, 8,8 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,9 ml, 11,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y los lavados combinados se extrajeron de nuevo con diclorometano (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para producir el mesilato bruto que se bombeó adicionalmente a alto vacío durante 30 min antes del uso en la etapa (ix) que se muestra más adelante.
- 15 (vii) (2,2-Difenil)etil alcohol: A hidruro de litio y aluminio (2,85 g, 23,56 mmol) en éter dietílico anhidro (150 ml) se le añadió en forma de polvo, ácido difenilacético (5,0 g, 56 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo suavemente durante una hora. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de sulfato sódico y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para producir 4,0 g (rendimiento de 86%) del compuesto del título.
- 20 (viii) A hidruro sódico, lavado previamente con hexanos, (253 mg, 10,56 mmol) en suspensión en etilenglicol dimetil éter (15 ml) se le añadió una solución de 2,2-difeniletil alcohol (2,09 g, 10,56 mmol, etapa vii) en etilenglicol dimetil éter (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 30 min.
- 25 (ix) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)-1-(2,2-difeniletoxi)ciclohexano: El mesilato de la etapa (vi) en etilenglicol dimetil éter (20 ml) se añadió rápidamente al alcóxido (viii) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío, el residuo se recogió con agua (50 ml) y el pH se ajustó a pH 1,0 con una solución acuosa 6 M de HCl. La solución acuosa ácida se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), la capa acuosa se recogió y se basificó a pH 6,0. La extracción con éter dietílico (2 x 50 ml) seguido de secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente al vacío produjo 1,55 g (rendimiento de 43%) del compuesto del título.
- 30 (x) Monohidrocioruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-cetopirrolidinil)-1-(2,2-difeniletoxi)ciclohexano: Una mezcla de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)-1-(2,2-difeniletoxi)ciclohexano (1,55 g, 3,8 mmol) en HCl 6 M-butanona (1:4, v/v, 50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La butanona se evaporó al vacío y el residuo se recogió con agua (50 ml). La solución acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml); la capa acuosa se recogió y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título bruto. El producto se cristalizó por trituración en éter dietílico y se reprecipitó en una mezcla de diclorometano-éter dietílico para producir 1,21 g (rendimiento de 80%) del compuesto del título, que tenía el análisis elemental correcto.
- 35

Procedimientos experimentales generales

- 40 Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Los espectros de RMN se adquirieron en el disolvente indicado en un Bruker AC-200, Varian XL-300, Bruker AV-300 o AV-400. Los espectros de masas se registraron para EI en un Kratos MS50, para FAB/LSIMS en un Kratos Concept IISQ y para ES en un Micromass (Waters) Quattro (I) MSMS, conectado a un HP1090 Serie 2 LC (Agilent), controlado por software Masslynx versión 3.3. Los análisis elementales se realizaron en un Element Analyzer 1108 por D. & H. Malhotra, University of Alberta, Edmonton, AB. Cuando los análisis se indican únicamente con símbolos de los elementos, los resultados analíticos están dentro de $\pm 0,4\%$ de los valores teóricos. Cuando no se disponía de los análisis elementales, la pureza se determinó por HPLC y electroforesis capilar (CE). Los análisis de HPLC se realizaron usando un sistema de HPLC Gilson (Gilson, Middleton, WI) con detección UV a 200 nm. Se usó una columna C₁₈ con 150 x 4,6 mm, tamaño de partícula 5 μ . La fase móvil se suministró isocráticamente o como un
- 50 gradiente a un caudal de 1 ml/min y consistía en una combinación de tampón fosfato (pH bajo o elevado) y acetonitrilo. Las muestras se prepararon a ~100 μ g/ml en fase móvil y se inyectaron 20 μ l en la HPLC. La pureza se expresó en % de área. Los análisis por CE se realizaron usando un P/ACE System MDQ (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Se usaron capilares de sílice no recubiertos con 60 (50 a detector) cm de longitud y 75 μ m de diámetro interno. El tampón de proceso usado fue fosfato sódico 100 mM (pH 2,5). El voltaje de separación fue 23 o

25 kV (polaridad normal) y la temperatura del cartucho capilar se mantuvo a 20 °C. Las muestras (~0,5 mg/ml en agua) se inyectaron por presión a 3,44 kPa (0,5 psi) durante 6 segundos. La detección se realizó por UV a 200 ó 213 nm. La pureza se expresó en % de área. Los IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 983G. Las rotaciones ópticas se realizaron por F. Hoffman-La Roche Ltd (CH, Basel). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre láminas de aluminio de TLC E. Merck de 20 x 20 cm, en placas de Gel de Sílice 60 F₂₅₄. La cromatografía ultrarrápida⁴¹ se realizó sobre gel de sílice 60 E.M. Science (malla 70-230). La cromatografía ultrarrápida seca⁴² se realizó con gel de sílice Sigma tipo H. La cromatografía por Chromatotron (Harrison Research, Estados Unidos) se realizó sobre una placa de 4 mm con gel de sílice 60P F₂₅₄ EM Science con yeso u óxido de aluminio 60P F₂₅₄ con yeso (tipo E). Las HPLC preparativas se realizaron sobre un Waters Delta Prep 4000 con una columna de cartucho (porasil, 10 µm, 125 Å, 40 mm x 100 mm). Los análisis por GC se realizaron en un Hewlett Packard HP 6890 equipado con una columna capilar de 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm HP-35 (PH ME siloxano al 35% reticulado) y un detector de ionización a la llama. Los disolventes de alta ebullición (DMF, DMSO) fueron Sure/SealTM de Aldrich, y el tetrahidrofurano (THF) y el etilenglicol dimetil éter (DME) se destilaron en sodium-benzofenona cetilo. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ a menos que se indique otra cosa. Todas las reacciones sensibles a la humedad se realizaron en artículos de vidrio secados en una atmósfera de nitrógeno o en una atmósfera de argón.

Datos de actividad biológica

EVALUACIÓN DE EFICACIA ANTIARRÍTMICA

La eficacia antiarrítmica puede evaluarse investigando el efecto de un compuesto sobre la incidencia de arritmias cardíacas en ratas anestesiadas sometidas a una oclusión de arterias coronarias. Se someten ratas que pesan 200-300 g a una cirugía preparativa y se asignan a grupos en un diseño de bloques aleatorio. En todos los casos, el animal se anestesia con pentobarbital durante la preparación quirúrgica. La arteria carótida izquierda se canula para medir la presión sanguínea arterial media y para extraer muestras de sangre. La vena yugular izquierda también se canula para inyectar los fármacos. La cavidad torácica se abre y se coloca un oclisor de polietileno sin apretar alrededor de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Después se cierra la cavidad torácica. Se registra un ECG por inserción de electrodos situados a lo largo del eje anatómico del corazón. De una manera aleatoria y doble ciego, se administra una infusión de vehículo o el compuesto a ensayar aproximadamente 15 minutos después de la cirugía. Después de 5 minutos de infusión, se tira del oclisor para producir una oclusión en la arteria coronaria. El ECG, las arritmias, la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y la mortalidad se controlan durante los 15 minutos posteriores a la oclusión. Las arritmias se registran como taquicardia ventricular (VT) y fibrilación ventricular (VF) y se evalúan de acuerdo con Curtis, M.J. y Walker, M.J.A., *Cardiovasc. Res.* 22:656 (1988) (véase la Tabla 1).

Tabla 1

Puntuación	Descripción
0	0-49 VPB
1	50-499 VPB
2	>499 VPB y/o 1 episodio de VT o VF que revierte espontáneamente
3	>1 episodio de VT o VF o ambos (duración combinada total >60s)
4	VT o VF o ambos (duración total combinada 60-119s)
5	VT o VF o ambos (duración total combinada > 119s)
6	VF fatal que empieza a > 15 min después de la oclusión
7	VF fatal que empieza entre 4 min y 14 min 59s después de la oclusión
8	VF fatal que empieza entre 1 min y 3 min 59s después de la oclusión
9	VF fatal que empieza entre < 1 min después de la oclusión
Donde: VPB = latidos ventriculares prematuros VT = taquicardia ventricular VF = fibrilación ventricular	

Las ratas se excluyen del estudio si no presentan concentraciones de potasio en suero antes de la oclusión dentro del intervalo de 2,9-3,9 mM. La oclusión está asociada con aumentos en la altura de ondas R y la elevación del segmento "S-T"; y una zona ocluida (medida después de la muerte por perfusión de colorante cardiogreen) en el intervalo de 25%-50% del peso total del ventrículo izquierdo.

Los resultados de los compuestos de ensayo pueden expresarse como valores de una velocidad de infusión administrada en micromol/kg/min. (DE₅₀AA) que reducirá la puntuación de la arritmia en los animales tratados a 50%

de la mostrada por los animales tratados únicamente con el vehículo en el que está disuelto el compuesto o compuestos de ensayo.

La Tabla 4, columna 6 muestra el resultado de $DE_{50}AA$ de ensayos de los compuestos 1 a 7 de acuerdo con la invención en micromol/kg/min. La Tabla 5, columna 6 muestra el resultado de $DE_{50}AA$ de los ensayos de los compuestos de los ejemplos comparativos 8 a 48 en micromol/kg/min.

MEDICIÓN DE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES Y DE COMPORTAMIENTO

Se realiza una cirugía preparativa en ratas Sprague Dawley que pesan 200-300 g y anestesiadas con 65 mg/kg (i.p.) de pentobarbital. La arteria y vena femoral se canulan usando un tubo de polietileno (PE-10). Antes de la cirugía, este tubo de PE-10 se había reforzado con un tubo de calibre mayor (PE-50) para la externalización. El tubo de PE-10/PE-50 canulado se pasa a través de un trocar y se exterioriza junto con tres derivaciones de ECG de extremidades (derivación II) (véase más adelante). El trocar se introduce debajo de la piel del lomo y sale a través de una pequeña incisión de la región escapular media. Se inserta un electrodo de ECG basal por vía subcutánea usando una aguja de calibre 20 con el cable de derivación ensartado a su través. Para poner los otros electrodos de ECG, se realiza una pequeña incisión en la región anterior del tórax sobre el corazón y las derivaciones de ECG se insertan en la capa de músculo subcutáneo en la región del corazón usando una aguja de calibre 20. Otras derivaciones de ECG se insertan en la capa de músculo subcutáneo en la región próxima a la base del cuello y el hombro (lado derecho). El animal se devuelve a una jaula de recuperación limpia con acceso libre a la comida y al agua. El tratamiento y periodo de observación para cada animal comenzó después de un periodo de recuperación de 24 horas.

Se registra un periodo de observación de 15 minutos seguido del régimen de infusión intravenosa del compuesto de ensayo a una dosis inicial de 2,0 $\mu\text{mol/kg/min}$ (a 1 ml/h). Esta velocidad se dobla cada 5 minutos hasta que se observa uno de los siguientes efectos:

- a) convulsiones parciales o completas
- b) arritmias severas
- c) bradicardia por debajo de 120 latidos/min
- d) hipotensión por debajo de 50 mmHg
- e) la dosis supera 32 veces la dosis de partida inicial (es decir 64 $\mu\text{mol/kg/min}$).

Se registran de forma continua la presión sanguínea (BP), el ritmo cardiaco (HR) y las variables de ECG mientras que también se controlan las respuestas de comportamiento y la dosis acumulativa total de fármaco y se registra la velocidad de infusión de fármaco a la que se produce la respuesta (tal como convulsión, piloerección, ataxia, nerviosismo, movimiento compulsivo de masticar o relamerse, sacudida del tronco, etc.).

Muestras de sangre

Las estimaciones de las concentraciones plasmáticas del compuesto del ensayo se determinan extrayendo una muestra de sangre de 0,5 ml al final del experimento. Las muestras de sangre se centrifugan durante 5 minutos a 4600 x g y se decanta el plasma. También se extraen muestras de tejido cerebral y se mantienen congeladas (-20°C) junto con las muestras de plasma para el análisis clínico.

Análisis de Datos

Los parámetros electrocardiográficos (ECG): PR, QRS, QT_1 (pico de onda T), QT_2 (punto medio de deflexión de onda T) y parámetros hemodinámicos: BP y HR se analizan usando la función de análisis automática en LabView (National Instruments) con un software de autoanálisis adaptado (Nortran Pharmaceuticals). Se determina la dosis de infusión que produce 25% del control (D_{25}) para todas las variables de ECG registradas.

Los resultados de los ensayos pueden expresarse como D_{25} (micromol/kg) que son las dosis necesarias para producir un aumento de 25% en el parámetro de ECG medido. Los aumentos en el intervalo de P-R y en el intervalo de QRS indican un bloqueo de los canales de sodio cardiacos mientras que el aumento en el intervalo Q-T indica un bloqueo en los canales de potasio cardiacos.

ENSAYO ELECTROFISIOLÓGICO (*in vivo*)

Este experimento determina la potencia del compuesto de ensayo por sus efectos sobre parámetros hemodinámicos y electrofisiológicos en condiciones no isquémicas.

Métodos

Preparación quirúrgica

Se usan ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 250 y 350 g. Se seleccionan aleatoriamente en un solo grupo y se anestesian con pentobarbital (65mg/kg, ip.) proporcionando más anestésico si se considera necesario.

- 5 La traquea se canula y la rata se ventila artificialmente a un volumen de insuflación de 10 ml/kg, 60 insuflaciones/minuto. La vena yugular externa derecha y la arteria carótida izquierda se canulan para realizar las inyecciones intravenosas de los compuestos y para el registro de la presión sanguínea (BP) respectivamente.

- 10 Se insertan por vía subcutánea electrodos de aguja a lo largo del supuesto eje anatómico (de aurícula derecha a ápice) del corazón para la medición del ECG. El electrodo superior se pone a nivel de la clavícula derecha aproximadamente a 0,5 cm de la línea media, mientras que el electrodo inferior se pone en el lado izquierdo del tórax a 0,5 cm de la línea media a nivel de la novena costilla.

- 15 Se insertan dos electrodos de plata recubiertos con Teflón a través de la pared torácica usando agujas 27G como guías y se implantan en el epicardio del ventrículo izquierdo (separados por una distancia de 4-5 mm). Se proporciona estimulación de pulsos cuadrados por un estimulador controlado por un ordenador. Se usa el software programado local para determinar lo siguiente: la *corriente umbral* (iT) para la inducción de extrasístoles, la *frecuencia máxima de seguimiento* (MFF), el *periodo refractario eficaz* (ERP) y el *umbral de aleteo ventricular* (VTt). En resumen, la iT se mide como la corriente mínima (en μ A) de un estímulo de onda cuadrada necesario para capturar y marcar el ritmo del corazón a una frecuencia de 7,5 Hz y una amplitud de pulso de 0,5 mseg; ERP es el retraso mínimo (en mseg) para un segundo estímulo necesario para producir una extrasístole con el corazón a una frecuencia de 7,5 Hz (1,5 x iT y 0,2 mseg de amplitud de pulso), MFF es la frecuencia de estimulación máxima (en Hz) a la que el corazón no puede seguir la estimulación (1,5x iT y 0,2 mseg de amplitud de pulso); y VTt es la corriente mínima de pulso (en μ A) para inducir un periodo sostenido de VT (0,2 mseg de amplitud de pulso y 50 Hz) (Howard, P.G. y Walker, M.J.A., *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 33:123-127 (1990)).
- 20

- 25 Los parámetros de presión sanguínea (BP) y electrocardiográfico (ECG) se registran y analizan usando LabView (National Instruments) con un software de autoanálisis adaptado (Nortran Pharmaceuticals Inc.) para calcular la BP media (mmHg, 2/3 presión diastólica + 1/3 presión sistólica), HR (latidos por minuto, 60/intervalo R-R); PR (mseg, el intervalo desde el inicio de la onda P al pico de la onda R), QRS (mseg, el intervalo desde el principio de la onda R debido a la falta de onda Q en ECG de rata, al pico de la onda S), QT (mseg, al intervalo desde el inicio de la onda R al pico de la onda T).

- 30 *Protocolo Experimental*

La dosis de infusión inicial se elige basándose en un estudio previo de toxicología del compuesto de ensayo en ratas conscientes. Ésta es una dosis de infusión que no produjo un cambio del 10% desde los niveles previos a la administración del fármaco en los parámetros hemodinámicos o ECG.

- 35 El animal se deja estabilizar antes del tratamiento de infusión de acuerdo con una tabla aleatoria y ciego predeterminada. El tratamiento de infusión inicial se inicia a una velocidad de 0,5 ml/h/300 g (es decir., 0,5 μ mol/kg/min). Cada dosis de infusión se duplica (en velocidad) cada 5 minutos. Todos los experimentos se terminan a 32 ml/h/300 g (es decir, 32 μ mol/kg/min). Los protocolos de estimulación eléctrica se inician durante los dos últimos minutos de cada nivel de infusión.

Análisis de los Datos

- 40 Las respuestas a los compuestos de ensayo se calculan como cambios en porcentaje desde los valores previos a la infusión; esta normalización se usa para reducir la variación individual. Los valores medios de los parámetros de BP y ECG inmediatamente antes del periodo de estimulación eléctrica (es decir, 3 min después de la infusión) se usan para construir curvas de dosis acumulativa-respuesta. Los puntos de datos se ajustan usando líneas de mejor ajuste con suma de cuadrados mínima residual (mínimos cuadrados; programa SlideWrite; Advanced Graphics Software, Inc.). Los valores de D₂₅ (dosis infundida que produjo un cambio de 25% desde el valor previo a la infusión) se interpolan a partir de las curvas de dosis acumulativa-respuesta individuales y se usan como indicadores para determinar la potencia de los compuestos de la presente invención.
- 45

MODELO CANINO DE AF VAGALMÉTODOS GENERALES

Se anestesian perros mestizos de ambos sexos que pesan 15-49 kg con morfina (2 mg/kg im inicialmente, seguido de 0,5 mg/kg IV cada 2 h) y α -cloralosa (120 mg/kg IV seguido de una infusión de 29,25 mg/kg/h; St.-Georges et al., 1997). Los perros se ventilan mecánicamente con aire ambiental suplementado con oxígeno a través de un tubo endotraqueal a 20-25 respiraciones/minuto con un volumen tidal obtenido a partir de un nomograma. Se miden los gases de la sangre arterial y se mantienen en el intervalo fisiológico ($SAO_2 > 90\%$, pH 7,30-7,45). Se insertan catéteres en la arteria femoral para registrar la presión sanguínea y medir el gas sanguíneo, y en las dos venas femorales para administrar el fármaco y para recoger muestras de sangre venosa. Los catéteres se mantienen

10 patentes con solución salina al 0,9% heparinizada. La temperatura corporal se mantiene a 37-40°C con una atmósfera de calefactora.

El corazón se expone a través de una toracotomía media y se crea un soporte pericárdico. Se insertan tres electrodos bipolares de acero inoxidable recubiertos con Teflon™ en la aurícula derecha para el registro y estimulación, y se inserta uno en el apéndice auricular izquierdo para registro. Se usa un estimulador programable (Digital Cardiovascular Instruments, Berkeley, CA) para estimular la aurícula derecha con pulsos de dos veces el umbral diastólico de 2 ms. En el ventrículo izquierdo se insertan dos electrodos de acero inoxidable recubiertos de Teflon™, uno para el registro y el otro para la estimulación. Se usa un marcapasos a demanda ventricular (GBM 5880, Medtronic, Minneapolis, MN) para estimular los ventrículos a 90 latidos/minuto cuando (particularmente durante la AF vagal) la velocidad ventricular se vuelve excesivamente lenta. Se usan un transductor P23 ID, un

15 amplificador electrofisiológico (Bloom Associates, Flying Hills, PA) y un registrador de papel (Astromed MT-95000, Toronto, ON, Canadá) para registrar las derivaciones II y III de ECG, los electrogramas auricular y ventricular, la presión sanguínea y los artefactos de estimulación. Los vagos se aíslan en el cuello, se ligan doblemente y se dividen, y se insertan electrodos en cada nervio (véase más adelante). Para bloquear los cambios en los efectos β -adrenérgicos sobre el corazón, se administra nadolol a una dosis inicial de 0,5 mg/kg iv, seguido de 0,25 mg/kg IV

20 cada dos horas.

Modelo de Fibrilación Auricular

Se evalúan los efectos del fármaco para terminar una AF sostenida mantenida durante una estimulación continua del nervio vago. Se insertan electrodos de gancho unipolares (de acero inoxidable aislado con Teflon™, recubiertos con la excepción de 1-2 cm distales) a través de una aguja de calibre 21 dentro y de forma paralela a la vaina de cada nervio. En la mayoría de los experimentos, se aplican estímulos unipolares con un estimulador (modelo DS-9F, Grass Instruments, Quincy, MA) preparado para suministrar pulsos de onda cuadrada de 0,1 ms a 10 Hz y un voltaje 60% del requerido para producir asístoles. En algunos experimentos se usa estimulación bipolar. El voltaje requerido para producir asístoles variaba entre 3 y 20 voltios. En condiciones de control, se suministra un estallido corto de un ritmo auricular rápido (10 Hz, cuatro veces el umbral diastólico) para inducir AF que normalmente se mantiene

30 durante más de 20 minutos. El voltaje de estimulación del vago se ajusta en condiciones de control, y posteriormente se vuelve a ajustar después de cada tratamiento para mantener el mismo efecto bradicárdico. La AF se define como un ritmo auricular rápido (>500 por minuto en condiciones de control) irregular con una morfología variable del electrograma.

Medición de las variables electrofisiológicas y respuesta del vago

Se determina la corriente umbral diastólica a una longitud de ciclo básico de 300 ms aumentando la corriente 0,1 mA de forma creciente hasta que se obtiene una captura estable. Para los protocolos posteriores, la corriente se fija a dos veces el umbral diastólico. El ERP auricular y ventricular se mide con el método de extraestímulo, sobre una serie de intervalos S1S2 a una longitud de ciclo básico de 300 ms. Se introduce un extraestímulo prematuro S2 cada 15 estímulos básicos. El intervalo S1S2 se aumenta en incrementos de 5 ms hasta que se produce la captura, sin

40 que el intervalo S1S2 más largo de forma consistente pueda producir una respuesta propagada que define ERP. El umbral diastólico y el ERP se determinan por duplicado y se calcula la media para proporcionar un solo valor. Estos valores generalmente difieren menos de 5 milisegundos. El intervalo entre el artefacto del estímulo y el pico del electrograma local se mide como un índice de velocidad de conducción. La longitud del ciclo AF (AFCL) se mide durante la AF vagal contando el número de ciclos (número de latidos -1) durante un intervalo de 2 segundos en cada

45 sitio de registro auricular. Se calcula la media de las tres mediciones de AFCL para obtener la media total de AFCL para cada condición experimental.

La relación voltaje de estímulo-ritmo cardíaco para la estimulación del nervio vago se determina en condiciones de control en la mayoría de los experimentos. Los nervios vagos se estimulan como se ha descrito anteriormente con diversos voltajes para determinar el voltaje que produjo asístole (definido como una pausa sinusal mayor de 3

segundos). La respuesta a la estimulación del nervio vago se confirma en cada condición experimental y el voltaje se ajusta para mantener constante la respuesta del ritmo cardiaco a la estimulación del nervio vago. En casos en los que no es posible producir asístole, la estimulación del nervio vago se ajusta a un voltaje que permitió mantener dos episodios de 20 minutos de AF vagal en condiciones de control (véase más adelante).

5 Protocolos experimentales

En la Tabla 3 se resume uno de los grupos experimentales estudiados. Cada perro recibió sólo un fármaco a las dosis indicadas en la Tabla 3. La primera serie de experimentos son estudios de variación de la dosis, seguidos de un estudio ciego en el que se administran 1-3 dosis. Todos los fármacos se administran IV a través de una bomba de infusión, con soluciones de fármaco preparadas recientemente en recipientes de plástico el día del experimento. Los parámetros de estimulación del vago se definen en condiciones de control como las descritas anteriormente, y se verifica el mantenimiento de la AF durante 20 minutos de estimulación del nervio vago en condiciones de control. Después de terminar la AF, se determinan el umbral diastólico y el ERP de la aurícula y el ventrículo. Posteriormente, estas variables se vuelven a evaluar en la aurícula bajo la estimulación del nervio vago. El ensayo electrofisiológico normalmente tarda 15-20 minutos. La respuesta del ritmo cardiaco a la estimulación del nervio vago se confirma y se repite el protocolo de AF vagal/ensayo electrofisiológico. Se obtiene una muestra de sangre antes de la administración del fármaco y se reinstituye la AF vagal. Cinco minutos después, se administra uno de los tratamientos a las dosis mostradas en la Tabla 2. La dosis total se infunde durante 5 minutos y se obtiene una muestra de sangre inmediatamente después. No se administra infusión de mantenimiento. Si la AF termina en 15 minutos, se repiten las mediciones electrofisiológicas obtenidas en condiciones de control y se obtiene una muestra de sangre. Si no se termina la AF por la primera dosis (en 15 minutos), se obtiene una muestra de sangre y se interrumpe la estimulación del vago para permitir una vuelta al ritmo sinusal. Se repiten las mediciones electrofisiológicas y se obtiene una tercera y final muestra de sangre para esta dosis. La AF se reinicia y se repite el protocolo de AF vagal/infusión de fármaco/ensayo electrofisiológico hasta que se termina la AF por el fármaco.

Análisis estadístico

Los datos del grupo se expresan como media $\pm$ SEM. Se realiza un análisis estadístico para determinar las dosis eficaces para AFCL y ERP usando un ensayo t con una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los efectos del fármaco sobre la presión sanguínea, el ritmo cardiaco, el umbral diastólico y los intervalos de ECG se evalúan a la dosis mediana para la terminación de la AF. Se usan ensayos bilaterales y se considera una $p < 0,05$ para indicar significado estadístico.

Tabla 2

GRUPOS EXPERIMENTALES Y DOSIS DE FÁRMACOS				
Fármaco	Intervalo de dosificación ensayado (μ mol/kg)	Dosis eficaces para terminar la AF (μ mol/kg)	Dosis media requerida para terminar la AF (μ mol/kg)	Dosis mediana requerida para terminar la AF (μ mol/kg)
Flecainida	1,25-10	4-2,5; 1-10	4 ± 2	2,5

Se administró un solo fármaco a cada perro en el intervalo de dosificación especificado hasta que se terminó la AF. Se muestra el número de perros en los que se terminó la AF a cada dosis (número de perros-dosis, en μ mol/kg). Se muestra la media $\pm$ SEM así como la dosis mediana requerida para terminar la AF. Cada perro recibió sólo un fármaco.

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse por este método. La eficacia de flecainida como control en el presente estudio fue comparable a la indicada previamente.

MODELO DE PERICARDITIS ESTÉRIL CANINA

Este modelo se ha usado para caracterizar los mecanismos de AF y aleteo auricular (AFL). Waldo y colaboradores han descubierto que la AF depende de la reentrada y que el sitio de terminación normalmente es un área de conducción ralentizada. Este modelo canino se prepara espolvoreando polvo de talco en la aurícula expuesta seguido de un "estallido" del ritmo de la aurícula durante un periodo de días después de la recuperación. La AF es inducible 2 días después de la cirugía, sin embargo, en el cuarto día después de la preparación quirúrgica, el ritmo inducible predominante es un aleteo auricular sostenible. La inducibilidad de la AF en el día 2 es algo variable, de forma que únicamente 50% de los perros pueden tener una AF sostenida (generalmente <60 minutos) durante el

periodo requerido de 30 minutos. Sin embargo, el aleteo auricular sostenible que aparece el cuarto día es inducible en la mayoría de las preparaciones. El aleteo auricular se “localiza” más fácilmente para determinar los mecanismos del fármaco. La inducibilidad de la AF desaparece después del cuarto día desde la cirugía, de forma similar a la AF que aparece a menudo después de una cirugía cardíaca que imita el modelo de pericarditis estéril. Puede haber un componente inflamatorio implicado en la etiología de la AF postquirúrgica que proporcionaría un grado de selectividad a una isquemia o un fármaco selectivo para ácidos. De forma similar, mientras se realiza una cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG) para aliviar una isquemia ventricular, los pacientes también pueden tener riesgo de una isquemia auricular leve debido a la enfermedad de las arterias coronarias (CAD). Aunque los infartos auriculares son raros, ha habido una asociación entre una estenosis de la arteria nodal AV y un riesgo de AF después de una cirugía CABG. En la AF que se produce después de CABG también puede participar la ruptura quirúrgica de la inervación autonómica de la aurícula.

Métodos

Se realizan estudios en un modelo canino de pericarditis estéril para determinar la potencia y eficacia de los compuestos de la presente invención para terminar una fibrilación/aleteo auricular. Se indujo aleteo o fibrilación auricular de 2 a 4 días después de crear una pericarditis estéril en perros mestizos adultos que pesaban de 19 kg a 25 kg. En todos los casos, la fibrilación o aleteo auricular duraron más de 10 minutos.

Creación del Modelo de Fibrilación/Aleteo Auricular en Pericarditis Estéril

El modelo de pericarditis estéril canina se crea como se ha descrito previamente. En el momento de la cirugía, se suturan un par de electrodos de alambre de acero inoxidable recubierto con polímero FEP con la excepción de la punta (O Flexon, Davis y Geck) en el apéndice auricular derecho, en el haz de Bachman y en la aurícula izquierda posteroinferior próxima a la porción proximal del seno coronario. La distancia entre cada electrodo de cada par es aproximadamente 5 mm. Estos electrodos de alambre se sacan a través de la pared torácica y se exteriorizan posteriormente en la región interescapular para un uso posterior. Cuando finaliza la cirugía, los perros reciben antibióticos y analgésicos y después se deja que se recuperen. El cuidado postoperatorio incluye la administración de antibióticos y analgésicos.

En todos los perros, empezando el día 2 después de la operación, se realiza una inducción de fibrilación/aleteo auricular estable en estado consciente, sin sedación, para confirmar la inducibilidad y la estabilidad de la fibrilación/aleteo auricular y para ensayar la eficacia de los fármacos. Se realiza una inducción del ritmo auricular a través de los electrodos suturados durante la cirugía inicial. En el día 4 después de la operación, cuando se induce un aleteo auricular estable, se realiza el estudio de tórax abierto.

Para el estudio de tórax abierto, cada perro se anestesia con pentobarbital (30 mg/kg IV) y se ventila mecánicamente con oxígeno al 100% por medio del uso de una máquina de anestesia Boyle modelo 50 (Harris-Lake, Inc.). La temperatura corporal de cada perro se mantiene dentro del intervalo fisiológico normal a lo largo de todo el estudio con una manta calefactora. Con el perro anestesiado, pero antes de abrir el tórax, se realiza una ablación de radiofrecuencia del haz de His para crear un bloqueo auriculoventricular (AV) completo por técnicas de catéter de electrodo convencionales. Esto se hace para minimizar la superposición de los complejos auricular y ventricular durante los registros posteriores de los electrogramas auriculares unipolares después de la inducción del aleteo auricular. Después de crear un bloqueo AV, se mantiene un ritmo ventricular eficaz induciendo el ritmo de los ventrículos a una velocidad de 60-70 latidos por minutos con un generador de pulso Medtronic 5375 (Medtronic Inc.) para suministrar estímulos a través de los electrodos suturados al ventrículo derecho durante la cirugía inicial.

Determinación de Umbrales de Estímulos y Periodos Refractarios durante la Inducción del Ritmo.

Para la inducción de AF/AFL se usa uno de los dos métodos descritos previamente: (1) introducción de uno o dos latidos auriculares prematuros después de una serie de 8 latidos auriculares inducidos a una longitud de ciclo de 400 ms, 300 ms, 200 ms ó 150 ms, o (2) inducción auricular rápida durante periodos de 1 a 10 segundos a velocidades cada vez más rápidas en 10 a 50 latidos por minuto que la velocidad sinusal espontánea hasta que se induce aleteo auricular o hay una pérdida de captura auricular 1:1. La inducción del ritmo auricular se realiza con los electrodos en el apéndice auricular derecho o con los electrodos posteroinferiores en la aurícula izquierda. Todas las inducciones se realizan usando estímulos de dos veces el umbral para cada transmisión básica con un estimulador a pilas Medtronic 5325 programable modificado, con una amplitud de pulso de 1,8 ms.

Después de la inducción de una fibrilación/aleteo auricular estable (que dura más de 10 minutos), se mide la longitud del ciclo de fibrilación/aleteo auricular y se realiza la localización inicial y el análisis para determinar la localización del circuito reentrante de fibrilación/aleteo auricular. El aleteo auricular se define como un ritmo auricular rápido (velocidad, >240 latidos por minuto) caracterizado por una longitud constante de ciclo de latido a latido, polaridad, morfología y amplitud de los electrogramas bipolares registrados.

Protocolo de Ensayo de Eficacia del Fármaco

1. Se miden periodos refractarios eficaces (ERP) de tres sitios: el apéndice auricular derecho (RAA), la aurícula izquierda posterior (PLA) y el haz de Bachman (BB), a dos longitudes de ciclo básico de 200 y 400 ms.
2. El marcapasos induce A-Fib o AFL. Esto se realiza durante una hora. Si no se induce arritmia, no se realiza ningún estudio adicional en ese día.
3. Si se induce, la AF debe mantenerse durante 10 minutos. Después se deja un periodo de espera para que termine espontáneamente o se dejan 20 minutos, lo que ocurra primero.
4. Después se reinduce la AF y se dejan 5 minutos antes de iniciar la infusión de fármaco.
5. Después se infunde fármaco en una embolada durante 5 minutos.
6. Si la AF termina con la primera dosis, se obtiene una muestra de sangre y se repiten las mediciones de ERP.
7. Se dejan cinco minutos para que termine el fármaco. Si no hay terminación, entonces se administra una segunda dosis durante 5 minutos.
8. Después de medir la terminación y el ERP, se realiza un segundo intento de reinducir al AF durante un periodo de 10 minutos.
9. Si se reinduce y se mantiene durante 10 minutos, se toma una muestra de sangre y se repite el estudio desde el punto 3 anterior.
10. Si no hay reinducción, entonces el estudio ha finalizado.

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse por este método.

EVALUACIÓN DEL BLOQUEO DEL DOLOR

- Se sujetan ratones CD-1 (20-30 g) en un soporte apropiado. Se pone un torniquete en la base de la cola y se inyecta una solución del compuesto de ensayo (50 µl, 5 mg/ml) en la vena lateral de la cola. El torniquete se retira 10 minutos después de la inyección. Se usan diluciones adecuadas de solución de compuesto para obtener una DE₅₀ para el bloqueo del dolor a diversos tiempos después de la inyección. Las respuestas de dolor se evalúan por punción con un estilete (método pin prick) a intervalos regulares hasta 4 horas después de la inyección y se registra la duración del bloqueo del dolor para tres animales para cada solución de compuesto de ensayo. Los compuestos de la presente pueden evaluarse de acuerdo con el método descrito.

Evaluación *in vitro* de actividad inhibidora de compuestos modulaDOres de los canales iónicos sobre diferentes corrientes iónicas cardiacas

Cultivo celular:

- Los canales iónicos clonados relevantes (por ejemplo, hH1Na cardiaco, Kv1.4, Kv1.5, Kv4.2, Kv2.1, HERG etc.) se estudian por transfección transitoria en células HEK usando el vector de expresión de mamífero pCDNA3. Se realizan transfecciones para cada tipo de canal por separado para permitir el estudio individual del canal iónico de interés. Las células que expresan proteínas de canal se detectan por cotransfección de las células con el vector pHook-1 (Invitrogen, San Diego, CA, USA). Este plásmido codificaba la producción de un anticuerpo contra el hapteno phOX, que cuando se expresa se presenta en la superficie celular. Se incuban concentraciones iguales de canales individuales y ADN de pHook con concentración IOx de lipofectAce en Medio de Eagle Modificado (MEM, Canadian Life Technologies) y se incuban con células HEK parentales cultivadas en placas de cultivo de 25 mm. Después de 3-4 horas, la solución se reemplaza con medio de cultivo convencional más suero bovino fetal al 20% y antimicótico al 1%. Las células transfectadas se mantienen a 37 °C en un incubador de aire/5% de CO₂ en placas Petri de 25 mm situadas sobre cubreobjetos de vidrio durante 24-48 horas para permitir la expresión de los canales. Veinte minutos antes de los experimentos, las células se tratan con perlas recubiertas con phOX. Después de 15 minutos, se retira el exceso de perlas con medio de cultivo celular y las células que tienen perlas unidas se usan para los ensayos electrofisiológicos.

Soluciones:

Para el registro de células enteras, la solución de relleno de la pipeta de control contenía (en mM): KCl, 130; EGTA, 5; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Na₂ATP, 4; GTP, 0.1; y se ajusta a pH 7,2 con KOH. La solución de baño de control contenía (en mM): NaCl, 135; KCl, 5; acetato sódico, 2,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; CaCl₂, 1; y se ajusta a pH 7,4 con

NaOH. El compuesto modulador de los canales iónicos se disuelve en soluciones madre 10 mM en agua y se usa a concentraciones comprendidas entre 0,5 y 100 μ M.

Procedimientos electrofisiológicos:

Se retiran los cubreobjetos que contienen células del incubador antes de los experimentos y se ponen en una cámara de superfusión (volumen 250 μ l) que contiene la solución de baño de control a 22 °C-23 °C. Todos los registros se realizan por medio de las variaciones de la técnica de pinzamiento zonal (patch-clamp), usando un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, CA). Se ponen electrodos de parche de vidrio de borosilicato de pared fina (World Precision Instruments; FL) en una fabricadora de micropipetas horizontal, se pulen a la llama y se rellenan con las soluciones apropiadas. Los electrodos tenían resistencias de 1,0-2,5 μ ohm cuando se rellenaron con solución de relleno de control. Se usa una compensación de capacidad analógica en todas las mediciones de células enteras. En algunos experimentos, se aplica una sustracción de fuga a los datos. Los potenciales de membrana no se han corregido para ningún potencial de unión que surja entre la pipeta y la solución del baño. Los datos se filtran a 5-10 kHz antes de la digitalización y se almacenan en un microordenador para el análisis posterior usando el software pClamp6 (Axon Instruments, Foster City, CA). Debido al alto nivel de expresión del ADNc del canal en las células HEK, no hay necesidad de promediar la señal. La capacitancia media de la célula es bastante pequeña, y la ausencia de corriente iónica a potenciales de membrana negativos permitió una sustracción de fuga fiable de los datos.

Análisis de los datos:

Las curvas de concentración-respuesta para los cambios en la corriente pico y en estado estacionario producida por el compuesto de ensayo se ajustan por medio de un ordenador a la ecuación de Hill:

$$f = 1 - 1/[1 + (CI_{50}[D])^n] \quad [1]$$

donde f es la corriente fraccional ($f = I_{\text{fármaco}}/I_{\text{control}}$) a una concentración de fármaco [D]; CI_{50} es la concentración que produce la inhibición semi-máxima y n es el coeficiente de Hill.

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse por este método. Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención ensayados tienen un grado diferente de eficacia en el bloqueo de diversos canales iónicos. El bloqueo se determina a partir de la reducción en la corriente de hH1 Na⁺ máxima o en la corriente en estado estacionario Kv1.5 e integrada Kv4.2 en presencia de fármaco. Para registrar la corriente de Na⁺, las células se despolarizan desde el potencial de mantenimiento de -100 mV a un voltaje de -30 mV durante 10 ms para abrir completamente e inactivar el canal. Para registrar la corriente Kv1.5 y Kv4.2, las células se despolarizan desde el potencial de mantenimiento de -80 mV a un voltaje de +60 mV durante 200 ms para abrir completamente el canal. Las corrientes se registran en el estado estacionario a un intervalo de concentraciones de fármaco durante la estimulación cada 4 segundos. La reducción en la corriente máxima (canal de Na⁺), la corriente en estado estacionario (canal Kv1.5) o corriente integrada (Kv4.2) al potencial de ensayo de -30 mV (canal de Na⁺) o +60 mV (canal Kv1.5 y Kv4.2) se normaliza a la corriente de control, y después se representa frente a la concentración de compuesto de ensayo. Se promedian los datos de 4 – 6 células. Las líneas continuas de ajustan a los datos usando una ecuación de Hill. Los valores de CI_{50} para algunos de los compuestos de la presente invención sobre diversos canales iónicos estudiados se resumen en la siguiente tabla (Tabla 3):

Tabla 3

Compuesto	Kv1.5	Nº hERG	Kv4.2	H1Na	Kv2.1
1	3.2	7	50	18,6	
2	6		20	36,4	
3	5		35	30,3	
6	6		20	25,4	
7	6		35	37,2	

La actividad de otros compuestos de la presente invención para modular diversas corrientes iónicas de interés puede estudiarse de manera similar.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE PROARRITMIAS (TORSADE DE POINTES) DE COMPUESTOS MODULADORES DE CANALES IÓNICOS EN PRMATES

Métodos*Preparación quirúrgica general:*

Todos los estudios se realizan en *Macaca fascicularis* macho que pesan entre 4 y 5,5 kg. Los animales se dejan en ayunas durante la noche y se premedican con ketamina (10 mg/kg im). Las dos venas safenas se canulan y se instituye un goteo de solución salina para mantener patentes las líneas. Se administra anestesia con halotano (1,5% en oxígeno) a través de una máscara facial. Se usa pulverización de lidocaína (pulverización al 10%) para facilitar la intubación. Después de conseguir un grado suficiente de anestesia, los animales se intuban con un tubo endotraqueal 4 ó 5 French. Después de la intubación, se administra halotano a través del tubo endotraqueal y la concentración se reduce a 0,75-1%. No se usa respiración artificial y todos los animales continúan respirando espontáneamente a lo largo del experimento. Se miden las concentraciones de gas en sangre y el pH de la sangre usando un analizador de gases en sangre (AVO OPTI I). Se canula la arteria femoral para registrar la presión sanguínea.

Se registran la presión sanguínea y un ECG de derivación II modificado usando el sistema de registro MACLAB 4S asociado con Macintosh PowerBook (2400c/180). Se usa una velocidad de muestreo de 1 kHz para las dos señales y todos los datos se archivan en un disco Jazz para el análisis posterior.

Estimulación del nervio vago:

Cualquiera de los vagos se aísla por disección roma y se inserta un par de electrodos en el tronco del nervio. El extremo proximal del nervio se comprime usando una grapa vascular y el nervio se estimula usando pulsos de onda cuadrada a una frecuencia de 20 Hz con una amplitud de pulso de 1 ms suministrados por el estimulador MACLAB. El voltaje (intervalo 2-10 V) se ajusta para proporcionar la respuesta bradicárdica deseada. La respuesta bradicárdica diana es una reducción en el ritmo cardiaco a la mitad. En casos en los que no puede obtenerse una respuesta bradicárdica suficiente, se administran 10 µg/kg de neostigmina iv. Esta dosis de neostigmina también se proporciona después de la administración del fármaco de ensayo en los casos en los que el fármaco de ensayo tiene acciones vagolíticas.

Compuestos de ensayo:

Se usa una dosis en embolada próxima a la máxima tolerada del compuesto de ensayo, infundida (iv) durante 1 minuto, para evaluar el riesgo de torsade de pointes producido por cada compuesto de ensayo. Las dosis reales varían ligeramente dependiendo del peso de los animales. En estos estudios se usa clofilium, 30 µmol/kg, como comparación positiva (control). Es de esperar que una alta dosis de fármaco produzca una alta incidencia de arritmias. Los compuestos de ensayo se disuelven en solución salina inmediatamente antes de la administración.

Protocolo Experimental:

Cada animal recibe una sola dosis de un fármaco dado iv. Antes de empezar el experimento, se registran dos episodios de estimulación del nervio vago de 30 segundos. Se deja un periodo de reposo de 5 minutos entre los episodios y antes de empezar el experimento. La solución de ensayo se administra como una embolada iv a una velocidad de 5 ml/minuto durante 1 minuto usando una bomba de infusión (volumen total 5 ml). Las respuestas de ECG y presión sanguínea se controlan continuamente durante 60 minutos y se anota la aparición de arritmias. El nervio vago se estimula durante 30 segundos a los siguientes tiempos después de la inyección del fármaco: 30 segundos, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 60 minutos.

Se toman muestras de sangre (1 ml de volumen total) de cada animal tratado a los siguientes tiempos después de la administración de fármaco: 30 segundos, 5, 10, 20, 30 y 60 minutos, así como 3, 6, 24 y 48 horas. Las muestras de sangre tomadas hasta 60 minutos después de la administración de fármaco son arteriales, mientras que las tomadas después de este momento son venosas. Las muestras se centrifugan, se decanta el plasma y se congela. Las muestras se mantienen congeladas antes del análisis de la concentración plasmática de fármaco y potasio.

Parámetros estadísticos:

El efecto de los fármacos sobre presión sanguínea, ritmo cardiaco e intervalos ECG se describen como la media $\pm$ SEM para un grupo con un tamaño de "n."

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse por este método.

DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD EN EL SNC

Para evaluar la actividad de los compuestos que actúan sobre los canales iónicos *in vivo* es importante conocer la dosis máxima tolerada. En este caso, la toxicidad en el SNC se evaluó investigando la dosis mínima de un

compuesto que induce convulsiones parciales o completas en ratas conscientes. El procedimiento evita el uso de la letalidad como criterio de valoración además de evitar un sufrimiento innecesario, ya que el experimento se termina si la letalidad parece probable. Si el fármaco ocasiona un estado amenazador para la vida (por ejemplo, hipotensión severa o arritmias cardíacas) los animales se sacrifican por medio de una sobredosis de pentobarbital.

- 5 Se anestesiaron ratas que pesaban 200 – 250 g con anestésico pentobarbital y se sometieron a una cirugía preparativa. La arteria femoral se canuló para medir la presión sanguínea y para extraer las muestras de sangre. La vena femoral se canuló para inyectar los fármacos. Se insertaron derivaciones de ECG en la capa muscular subcutánea en la región del corazón y en la región próxima a la base del cuello y el hombro. Todas las cánulas y derivaciones de ECG se exteriorizaron en la región escapular media. Para aliviar el dolor postoperatorio, se usaron
- 10 narcóticos y anestésicos locales. Los animales se devolvieron a una jaula de recuperación durante al menos 24 horas antes de comenzar el experimento. Después se comenzó la infusión del compuesto a través de la cánula de la vena femoral. La velocidad de infusión inicial se fijó a 2,0 micromol/kg/min a una velocidad de 1 ml/h. La velocidad de infusión se dobló cada minuto hasta que se observaron convulsiones parciales o completas. La máxima velocidad de infusión usada fue 64 micromoles/kg/min. Las velocidades se controlaron de forma continua y en el momento final se
- 15 anotó la velocidad de infusión.

La Tabla 4, columna 4 describe los resultados de los ensayos para los compuestos descritos en este documento como valores de una velocidad de infusión dada en micromol/kg/min. (dosis de convulsión) que es la velocidad de infusión mínima a la que se observan convulsiones parciales o completas. La Tabla 4, columna 5 proporciona los

20 resultados del ensayo para los compuestos descritos como valores de la dosis de convulsión acumulativa que es la cantidad total de fármaco infundido en el punto en el que se observan por primera vez las convulsiones parciales o completas.

De forma similar, la Tabla 5, columna 4 describe los resultados del ensayo para los compuestos de ejemplos comparativos descritos en este documento como valores de una velocidad de infusión dada en micromoles/kg/min. (dosis de convulsión) que es la velocidad de infusión mínima a la que se observan convulsiones parciales o

25 completas. La Tabla 5, columna, proporciona los resultados del ensayo para los compuestos de los ejemplos comparativos descritos como valores de la dosis de convulsión acumulativa que es la cantidad total de fármaco infundido en el momento en el que se observan por primera vez las convulsiones parciales o completas.

DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE TERAPÉUTICO

El índice terapéutico para los compuestos 1 a 7 (Tabla 4) de acuerdo con la invención y los compuestos de los

30 ejemplos comparativos 8 a 49 (Tabla 5) se calculó usando la siguiente fórmula:

Dosis de convulsión acumulativa / (20 x DE₅₀AA)

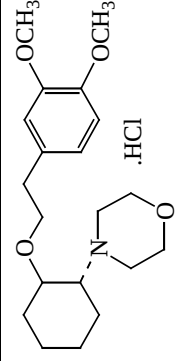
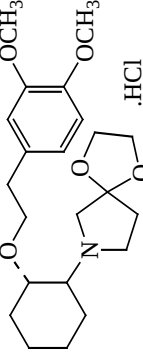
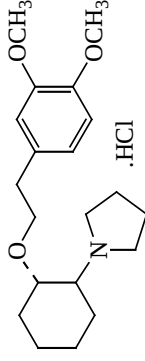
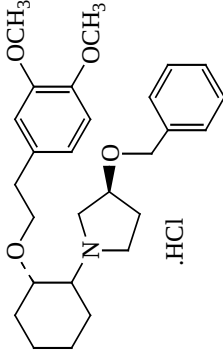
Las Tablas 4 y 5, columna 7, proporcionan el valor calculado para el índice terapéutico de los compuestos descritos en este documento.

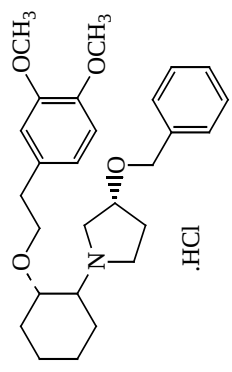
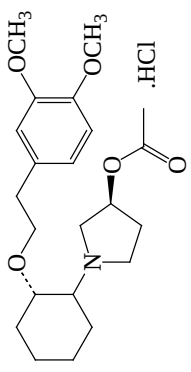
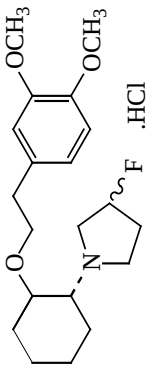
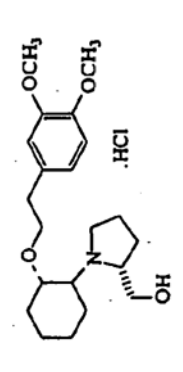
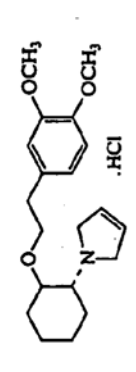
Tabla 4

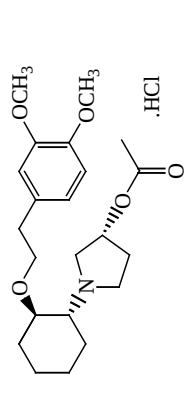
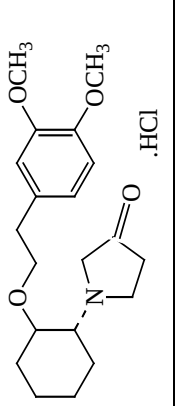
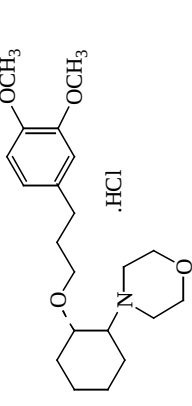
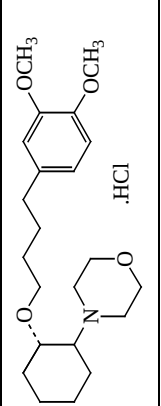
Comp. N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED ₅₀ AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico *
1		Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano	64	507	1,4	18,1
2		Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano	64	500,67	1,2	20,9
3		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano	64	502	1,3	19,3
4		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano	64	502	0,8	31,4
5		Monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano	64	438	0,7	31,3
6		Monohidrocloruro de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano	64	472,24	1,6	14,8
7		Monohidrocloruro de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano	64	451,67	0,9	25,1

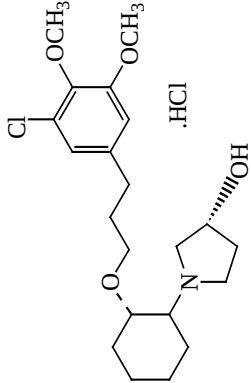
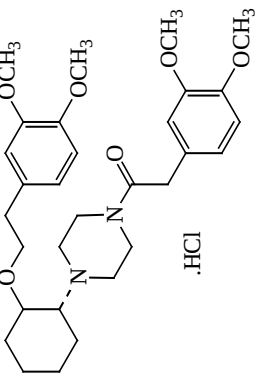
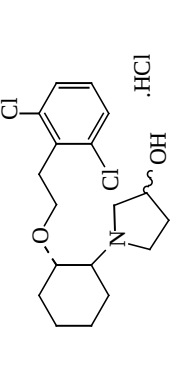
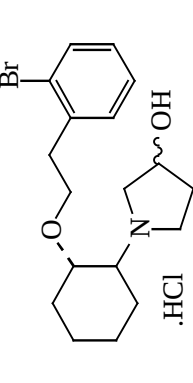
Como se muestra en la Tabla 4 anterior, los compuestos de acuerdo con la presente invención, que tienen el grupo dimetoxifeniletoxi especificado en la posición 1 del anillo ciclohexilo y el grupo hidroxipirrolidina en la posición 2 del anillo ciclohexilo, presentan baja toxicidad en el SNC junto con una alta actividad antiarrítmica. Los resultados experimentales mencionados anteriormente indican claramente los compuestos de la presente invención para el tratamiento eficaz de arritmias. Sin embargo, los compuestos de los ejemplos comparativos 8 a 22 que contienen sólo el grupo dimetoxifeniletoxi especificado en la posición 1 del anillo ciclohexilo y los compuestos de los ejemplos comparativos 23 a 29 que tienen sólo el grupo hidroxipirrolidina especificado en la posición 2 del anillo ciclohexilo presentan alta toxicidad en el SNC y una menor actividad antiarrítmica que los compuestos de la presente invención (compuestos 1 a 7 mostrados en la Tabla 4). Por consiguiente, los índices terapéuticos de los compuestos de la presente invención son mucho mejores. Los compuestos de los ejemplos comparativos adicionales 30 a 48 corresponden a los ejemplos descritos en el documento WO 99/50225. Los resultados de ensayo con estos compuestos de nuevo mostraron una mayor toxicidad en el SNC junto con menor actividad antiarrítmica que los compuestos de la presente invención.

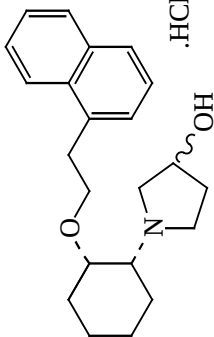
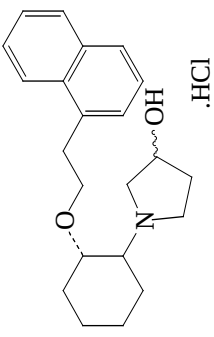
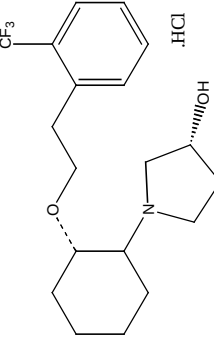
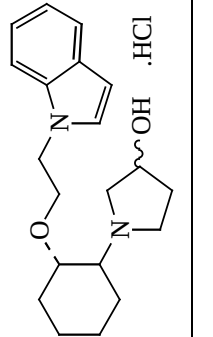
Tabla 5

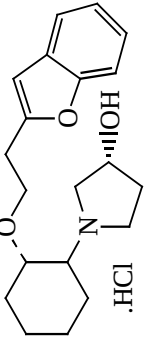
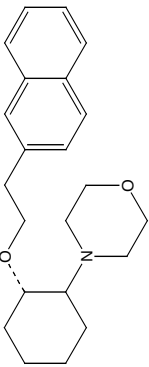
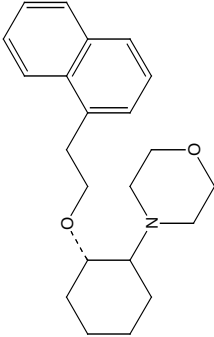
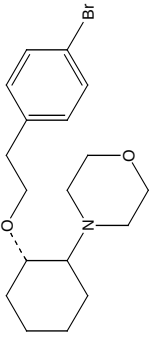
Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	índice terapéutico
8		hidrocloruro de 4-((1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil)morfolina	16	113	1,5	3,8
9		hidrocloruro de 7-((1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonano	16	91,33	1,6	2,9
10		hidrocloruro de 1-((1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil)-pirrolidina	21,33	118	1,33	4,4
11		hidrocloruro de (3S)-3-benciloxi-1-((1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil)-pirrolidina	8	38,13	0,5	3,8

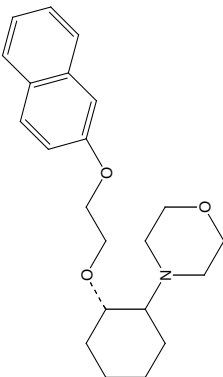
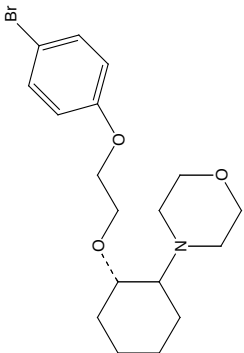
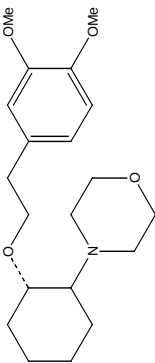
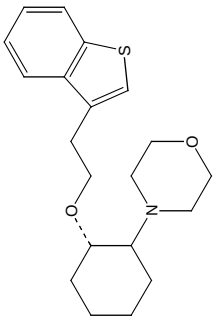
Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
12		hidrocloruro de (3R)-3-benciloxi-1- {(1R,2R)/(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)- etoxi]ciclohexil}-pirrolidina	8	51,1	1	2,6
13		hidrocloruro de acetato de (3S)-1- {(1R,2R)/(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)- etoxi]ciclohexil}-pirrolidin-3-ilo	8	51,9	1,3	2
14		hidrocloruro de (3R)/(3S)-1- {(1R,2R)/(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)- etoxi]ciclohexil}-3-fluoropirrolidina	10,67	63,33	1,4	2,3
15		hidrocloruro de {(2R)-1-[(1R,2R)/(1S,2S)- 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etoxi]ciclohexil]- pirrolidin-2-il}metanol	16	142,33	0,8	8,9
16		hidrocloruro de 1-[(1R,2R)/(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etoxi]ciclohexil]-2,5- dihidro-1H-pirrol	8	44,4	2,4	0,9

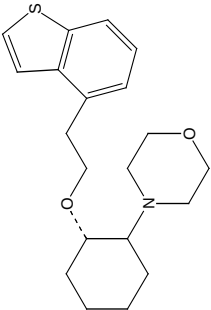
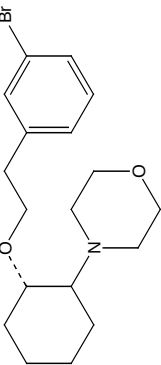
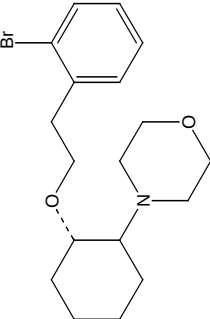
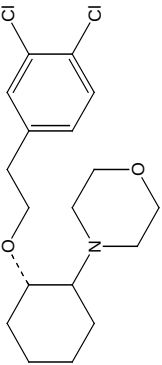
Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
17		hidrocloruro de acetato de (3 <i>R</i>)-1- {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)- etoxi]ciclohexil}-pirrolidin-3-ilo	13,33	74,3	2,1	1,8
18		hidrocloruro de 1-{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[2- (3,4-dimetoxifenil)-etoxi]ciclohexil}- pirrolidin-3-ona	32	235	4,5	2,6
19		hidrocloruro de 4-{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3- (3,4-dimetoxifenil)- propoxi]ciclohexil}morfolina	16	109	1,5	3,6
20		hidrocloruro de 4-{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[4- (3,4-dimetoxifenil)- butoxi]ciclohexil}morfolina	10,7	66,8	1,5	2,2

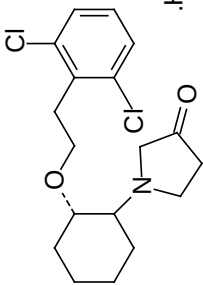
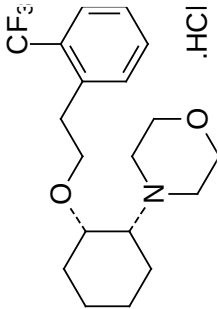
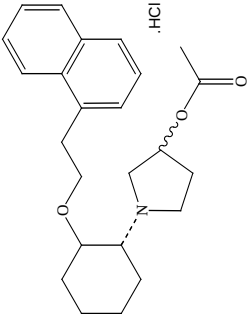
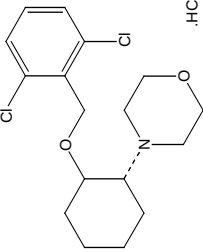
Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
21		hidrocloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)-propoxi]ciclohexil]pirrolidin-3-ol	13,33	90,9	0,6	7,6
22		hidrocloruro de 1-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etoxi]ciclohexil]-piperazina	21,33	133	0,6	11,1
23		hidrocloruro de (3 <i>R</i>)/(3 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[2-(2,6-diclorofenil)-etoxi]ciclohexil]-pirrolidin-3-ol	8	65	0,6	5,4
24		hidrocloruro de (3 <i>R</i>)/(3 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[2-(2-bromofenil)-etoxi]ciclohexil]-pirrolidin-3-ol	13	67	0,4	8,4

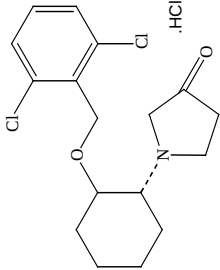
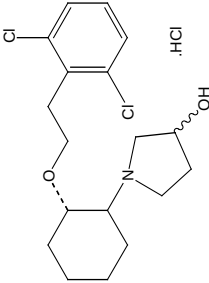
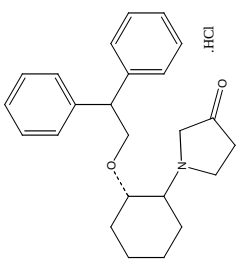
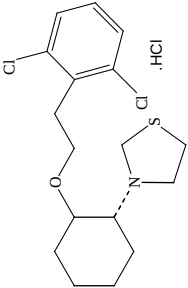
Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
25		hidrocloruro de (3R)/(3S)-1- {(1R,2S)/(1S,2R)-2-[2-(1-naftil)etoxi]- ciclohexil]-pirrolidin-3-ol	16	70	0,4	8,8
26		hidrocloruro de (3R)/(3S)-1- {(1R,2R)/(1S,2S)-2-[2-(1-naftil)etoxi]- ciclohexil]-pirrolidin-3-ol	8	67,33	0,78	4,3
27		hidrocloruro de (3R)-1-{(1R,2R)/(1S,2S)- 2-[2-(2-Trifluorometil-fenil)etoxi]- ciclohexil]-pirrolidin-3-ol	16	101,93	0,7	7,3
28		hidrocloruro de (3R)/(3S)-1- {(1R,2R)/(1S,2S)-2-[2-(1H-indol-1- il)etoxi]ciclohexil]pirrolidin-3-ol	16	113	0,6	9,4

Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
29		hidrocloruro de (3R)-1-((1R,2R)/(1S,2S)-2-[2-(1-benzofuran-2-ylethoxy)]-ciclohexil)-pirrolidin-3-ol	10,67	65,67	1	3,3
30		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(2-naftenetoxi)]-ciclohexano	13,3	85	0,8	5,3
31		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(1-naftenetoxi)]-ciclohexano	16	93	1	4,7
32		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(4-bromofenetoxi)]-ciclohexano	12	91	2,1	2,2

Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
33		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(2-naftoxi)etoxi]]-ciclohexano	8	61,63	2	1,5
34		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(4-bromofenoxi)-etoxi]]ciclohexano	10,7	83	3	1,4
35		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(3,4-dimetoxi-fenetoxi)]-ciclohexano	16	113	4	1,4
36		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)]ciclohexano	8	65	1	3,3

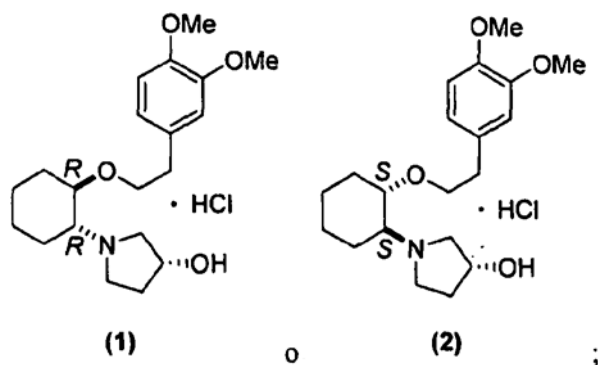
Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
37		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiofen-4-il)]ciclohexano	8	54	1	2,7
38		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(3-bromofenetoil)]-ciclohexano	16	131	2	3,3
39		(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-morfolinil)-1-(2-bromofenetoil)]-ciclohexano	16	125	1	6,3
40		(1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinil)-1-(3,4-diclorofenetoil)ciclohexano	16	118	1,5	3,9

Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
41		monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-cetopirrolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxy)ciclohexano	32	190	1,1	8,6
42		monohidrocloruro de (1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-morfolinil)-1-[(2-trifluorometil)-fenetoxi]ciclohexano	16	102	1,4	3,6
43		monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetoxipirrolidinil)-1-(1-naftenetoxi)ciclohexano	8	65	1,4	2,3
44		monohidrocloruro de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinil)-1-[(2,6-diclorofenil)metoxi]ciclohexano	16	97	1,8	2,7

Comp. del Ejemplo Comparativo N°	Estructura	Nombre químico	dosis de convulsión (μmol/kg/min)	dosis de convulsión (μmol/kg)	ED50AA (μmol/kg/min)	Índice terapéutico
45		monohidrocloreto de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-cetopirrolidinil)-1-[(2,6-diclorofenil)metoxi]ciclohexano	32	214	2,1	5,1
46		monohidrocloreto de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-[(2,6-diclorofenetoxi)ciclohexano	8	65	0,6	5,4
47		monohidrocloreto de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-cetopirrolidinil)-1-[(2,6-difeniletoxi)ciclohexano	21	155	2,5	3,1
48		monohidrocloreto de (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-tiazolidinil)-1-[(2,6-diclorofenetoxi)ciclohexano	43	331	6,5	2,5

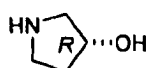
REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación del compuesto (1) o compuesto (2):

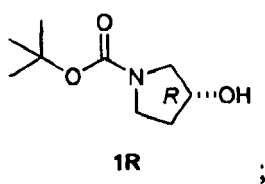


en el que el método comprende:

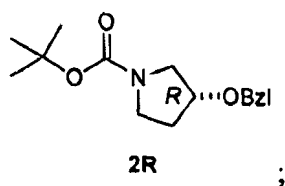
5 a) hacer reaccionar



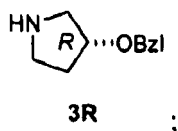
con (Boc)₂O en THF para formar el compuesto (1R):



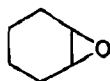
10 b) hacer reaccionar el compuesto (1R) con hidruro sódico en THF, seguido de la adición de bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio para formar el compuesto (2R):



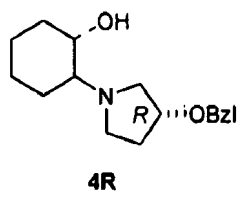
c) hidrolizar el compuesto (2R) con ácido trifluoroacético para formar el compuesto (3R):



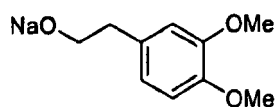
d) hacer reaccionar el compuesto (3R) con



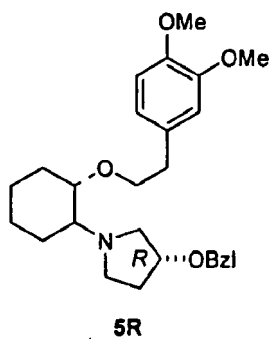
en agua para formar el compuesto (4R):



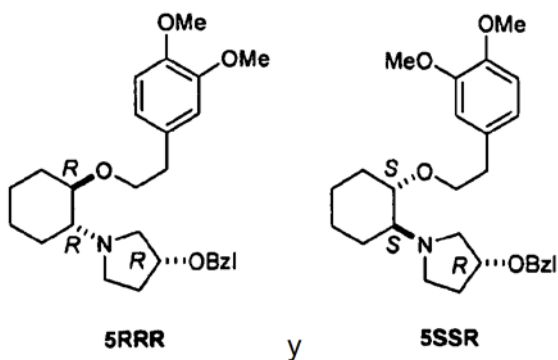
e) hacer reaccionar el compuesto (4R) y trietilamina en CH_2Cl_2 con cloruro de metanosulfonilo, haciendo reaccionar esa mezcla con



5 para formar el compuesto (5R);



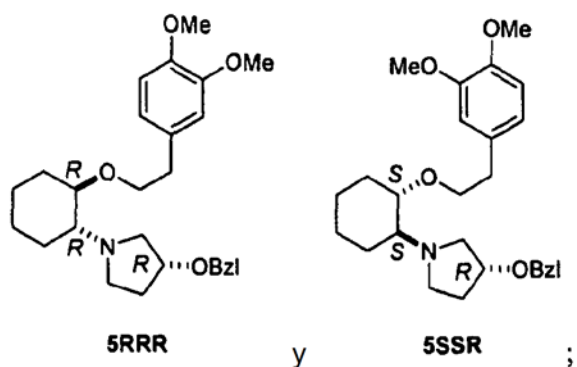
f) resolver el compuesto (5R) con una HPLC para formar el compuesto (5RRR) y el compuesto (5SSR):



; y

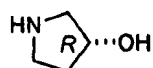
10 g) hidrogenar el compuesto (5RRR) en presencia de ácido clorhídrico, Pd-C e hidrógeno en alcohol isopropílico para formar (1), e hidrogenando el compuesto (5SSR) en las mismas condiciones para formar el compuesto (2).

2. El método definido en la reivindicación 1 de preparación del compuesto (5RRR) o del compuesto (5SSR):

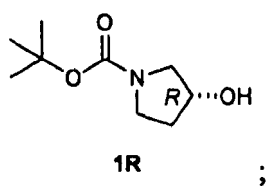


en el que el método comprende:

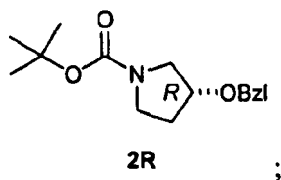
a) hacer reaccionar



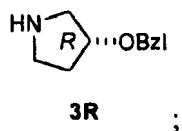
5 con (Boc)₂O para formar el compuesto (1R):



b) hacer reaccionar el compuesto (1R) con bromuro de bencilo para formar el compuesto (2R):

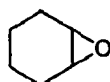


c) hidrolizar el compuesto (2R) para formar el compuesto (3R):

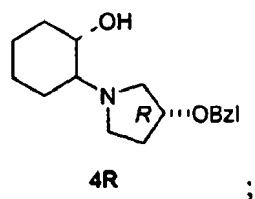


10

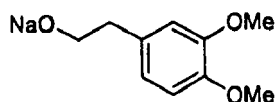
d) hacer reaccionar el compuesto (3R) con



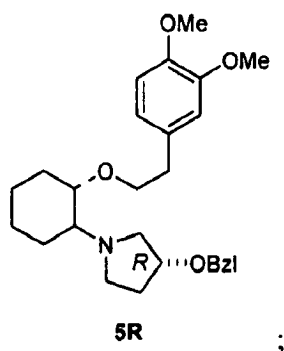
para formar el compuesto (4R):



e) hacer reaccionar el compuesto (4R) con



para formar el compuesto (5R);



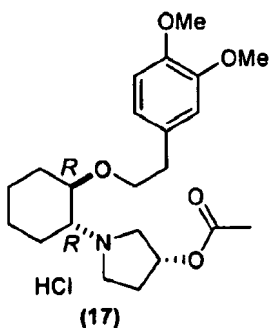
5

y

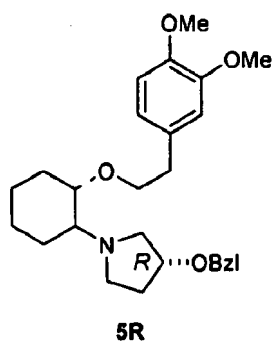
f) resolver el compuesto (5R) para formar el compuesto (5RRR) y el compuesto (5SSR), de acuerdo con la reivindicación 1.

3. El método de la Reivindicación 2 que comprende además:

- 10 hacer reaccionar el compuesto (5RRR) con una solución acuosa de NaHCO_3 en diclorometano, seguido de la adición de cloruro de acetilo para formar el compuesto (17):

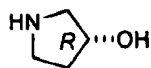


4. El método de la reivindicación 1 de preparación del compuesto (5R):

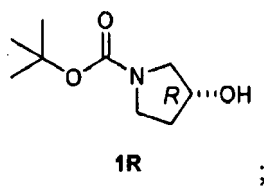


en el que el método comprende:

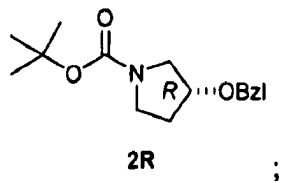
a) hacer reaccionar



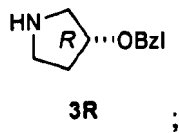
5 con (Boc)₂O para formar el compuesto (1R):



b) hacer reaccionar el compuesto (1R) con bromuro de bencilo para formar el compuesto (2R):

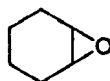


c) hidrolizar el compuesto (2R) para formar el compuesto (3R):

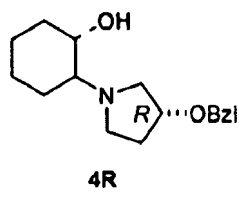


10

d) hacer reaccionar el compuesto (3R) con

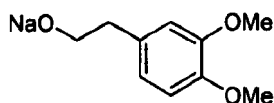


para formar el compuesto (4R):



y

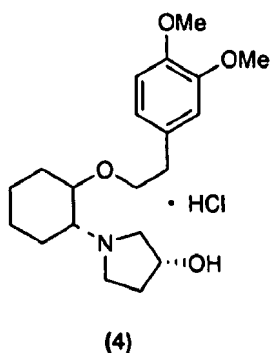
e) hacer reaccionar el compuesto (4R) con



5 para formar el compuesto (5R), de acuerdo con la reivindicación 1.

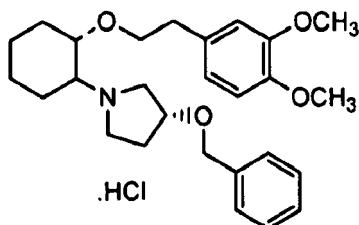
5. El método de la Reivindicación 4 que comprende además:

reducir el compuesto (5R) en presencia de ácido clorhídrico, Pd-C e hidrógeno en alcohol isopropílico en condiciones adecuadas para producir el compuesto (4):

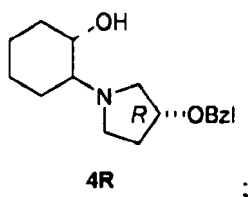


10 6. El método de la Reivindicación 4 que comprende además:

hacer reaccionar el compuesto (5R) con ácido clorhídrico en éter dietílico para formar (12):

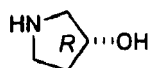


7. El método de preparación del compuesto (4R):

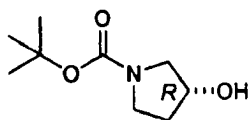


en el que el método comprende:

a) hacer reaccionar



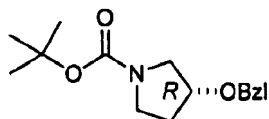
con (Boc)₂O en THF para formar el compuesto (1R):



1R ;

5

b) hacer reaccionar el compuesto (1R) con hidruro sódico en THF, seguido de la adición de bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio para formar el compuesto (2R):



2R ;

c) hidrolizar el compuesto (2R) con ácido trifluoroacético para formar el compuesto (3R):

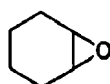


3R ;

10

y

d) hacer reaccionar el compuesto (3R) con



en agua para formar el compuesto (4R), de acuerdo con la reivindicación 1.

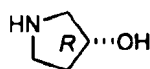
15 8. Un método de preparación del compuesto (3R):



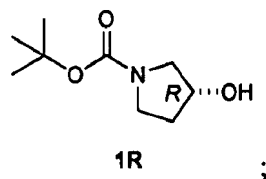
3R ;

en el que el método comprende:

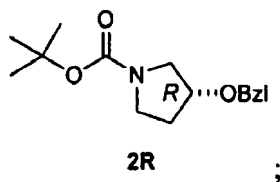
a) hacer reaccionar



20 con (Boc)₂O en THF para formar el compuesto (1R):



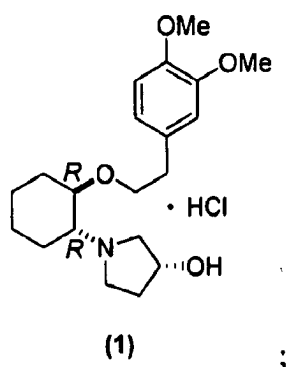
b) hacer reaccionar el compuesto (1R) con hidruro sódico en THF, seguido de la adición de bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio para formar el compuesto (2R):



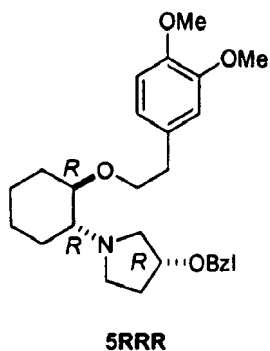
5 y

c) hidrolizar el compuesto (2R) con ácido trifluoroacético para formar el compuesto (3R), de acuerdo con la reivindicación 1.

9. El método de la reivindicación 1 de preparación del compuesto (1):

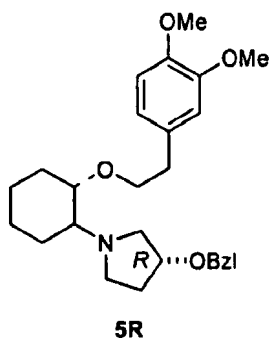


10 en el que el método comprende hidrogenar el compuesto (5RRR):



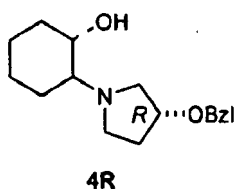
para formar el compuesto (1), de acuerdo con la reivindicación 1.

10. El método de la reivindicación 9 que comprende además, antes de la etapa de hidrogenación, resolución del compuesto (5R):



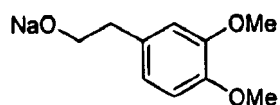
para formar el compuesto (5RRR), de acuerdo con la reivindicación 1.

11. El método de la reivindicación 10 que comprende además, antes de la etapa de resolución, hacer reaccionar el compuesto (4R):



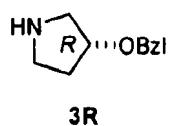
5

con

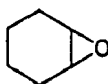


para formar el compuesto (5R), de acuerdo con la reivindicación 1.

10 12. El método de la reivindicación 11 que comprende además, antes de la etapa de reacción, hacer reaccionar el compuesto (3R):

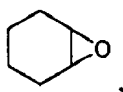


con

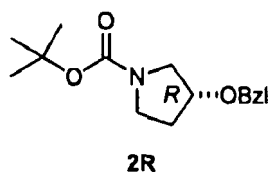


para formar el compuesto (4R), de acuerdo con la reivindicación 1.

15 13. El método de la reivindicación 12 que comprende además, antes de la reacción del compuesto (3R) con

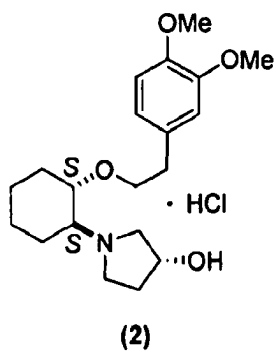


hidrolizar el compuesto (2R):

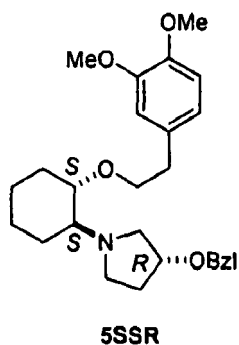


para formar el compuesto (3R), de acuerdo con la reivindicación 1.

14. El método como se ha definido en la reivindicación 1 de preparación del compuesto (2):

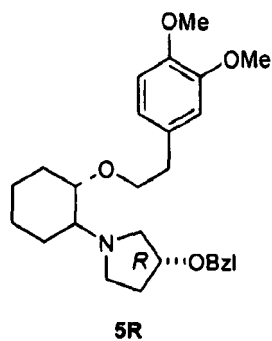


5 en el que el método comprende hidrogenar el compuesto (5SSR):



para formar el compuesto (2), de acuerdo con la reivindicación 1.

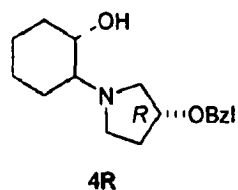
15. El método de la reivindicación 14 que comprende además, antes de la etapa de hidrogenación, resolver el compuesto (5R):



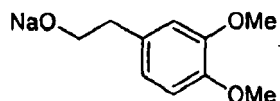
10

para formar el compuesto (5SSR), de acuerdo con la reivindicación 1.

16. El método de la reivindicación 15 que comprende además, antes de la etapa de resolución, hacer reaccionar el compuesto (4R):

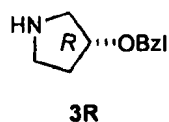


con

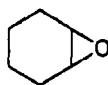


para formar el compuesto (5R), de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 17. El método de la reivindicación 16 que comprende además, antes de la etapa de reacción, hacer reaccionar el compuesto (3R):

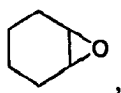


con

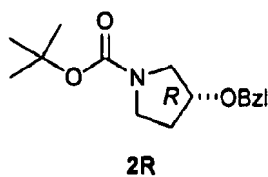


- 10 para formar el compuesto (4R), de acuerdo con la reivindicación 1.

18. El método de la reivindicación 17 que comprende además, antes de la reacción del compuesto (3R) con

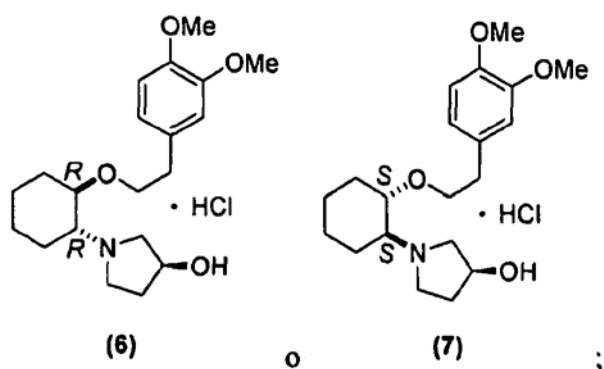


hidrolizar el compuesto (2R):



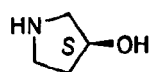
- 15 para formar el compuesto (3R), de acuerdo con la reivindicación 1.

19. Un método de preparación del compuesto (6) o el compuesto (7):

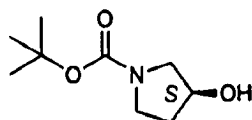


en el que el método comprende:

a) hacer reaccionar

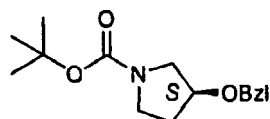


5 con (Boc)₂O en THF para formar el siguiente compuesto:



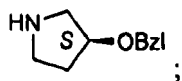
;

b) hacer reaccionar el compuesto formado en la etapa a) con hidruro sódico en THF, seguido de la adición de bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio para formar el siguiente compuesto:



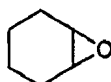
;

10 c) hidrolizar el compuesto formado en la etapa b) con ácido trifluoroacético para formar el siguiente compuesto:

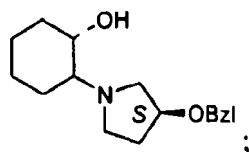


;

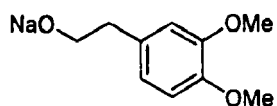
d) hacer reaccionar el compuesto formado en la etapa c) con



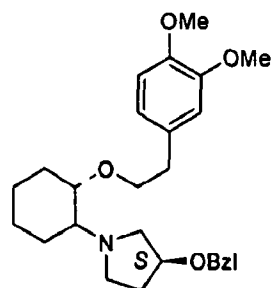
en agua para formar el siguiente compuesto:



e) hacer reaccionar el compuesto (4R) y trietilamina en CH_2Cl_2 con cloruro de metanosulfonilo, haciendo reaccionar dicha mezcla con

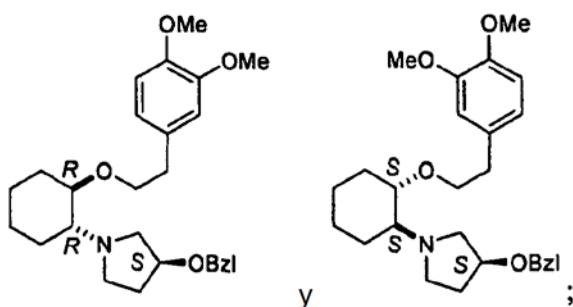


5 para formar el siguiente compuesto:



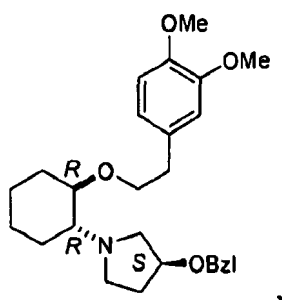
;

f) resolver el compuesto formado en la etapa e) con una HPLC para formar los siguientes compuesto:



y

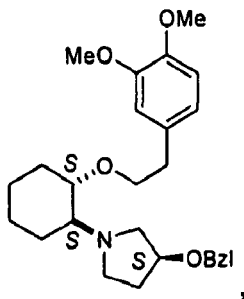
10 g) hidrogenar el siguiente compuesto formado en la etapa f) en presencia de ácido clorhídrico, Pd-C e hidrógeno en alcohol isopropílico.



,

para formar el compuesto (6);

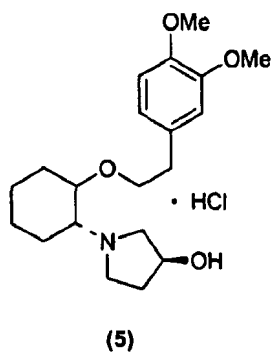
e hidrogenando el siguiente compuesto formado en la etapa f):



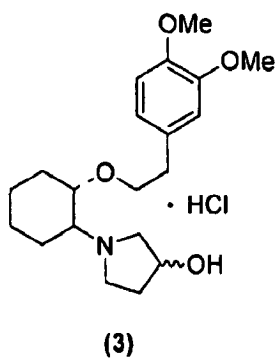
de la misma manera para formar el compuesto (7).

5 20. El método de la reivindicación 19 que comprende además:

reducir el compuesto formado en la etapa e) en presencia de ácido clorhídrico, Pd-C e hidrógeno en alcohol isopropílico para formar el compuesto (5):



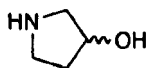
21. Un método de preparación del compuesto (3):



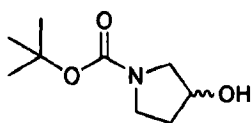
10

en el que el método comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto

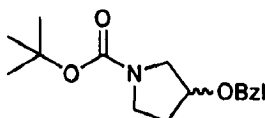


con (Boc)₂O en THF para formar el siguiente compuesto:



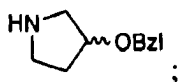
;

b) hacer reaccionar el compuesto formado en la etapa a) con hidruro sódico en THF, seguido de la adición de bromuro de bencilo y yoduro de teterabutilamonio para formar el siguiente compuesto:



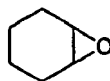
;

5 c) hidrolizar el compuesto formado en la etapa b) con ácido trifluoroacético para formar el siguiente compuesto :

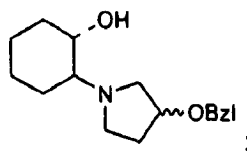


;

d) hacer reaccionar el compuesto formado en la etapa c) con



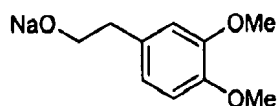
en agua para formar el siguiente compuesto:



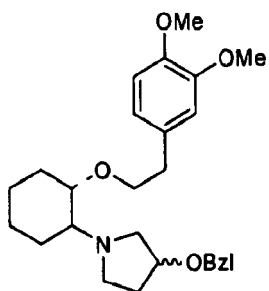
;

10

e) hacer reaccionar el compuesto (4R) y trietilamina en CH_2Cl_2 con cloruro de metanosulfonilo, haciendo reaccionar dicha mezcla con

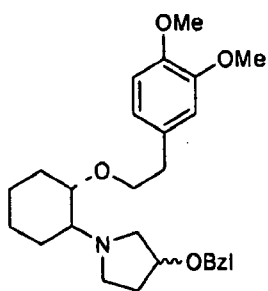


para formar el siguiente compuesto:



;

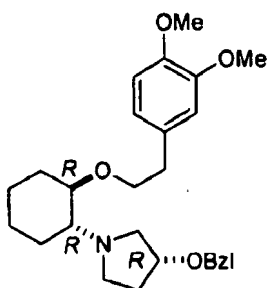
f) hidrogenar el siguiente compuesto formado en la etapa e)



,

para formar el compuesto (3).

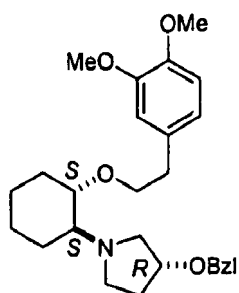
5 22. El compuesto (5RRR):



5RRR

.

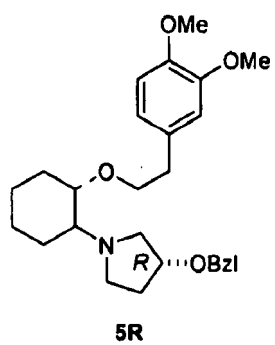
23. El compuesto (5SSR):



5SSR

.

24. El compuesto (5R):



25. El compuesto (4R):

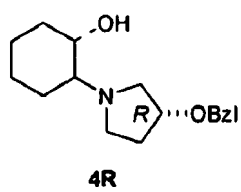
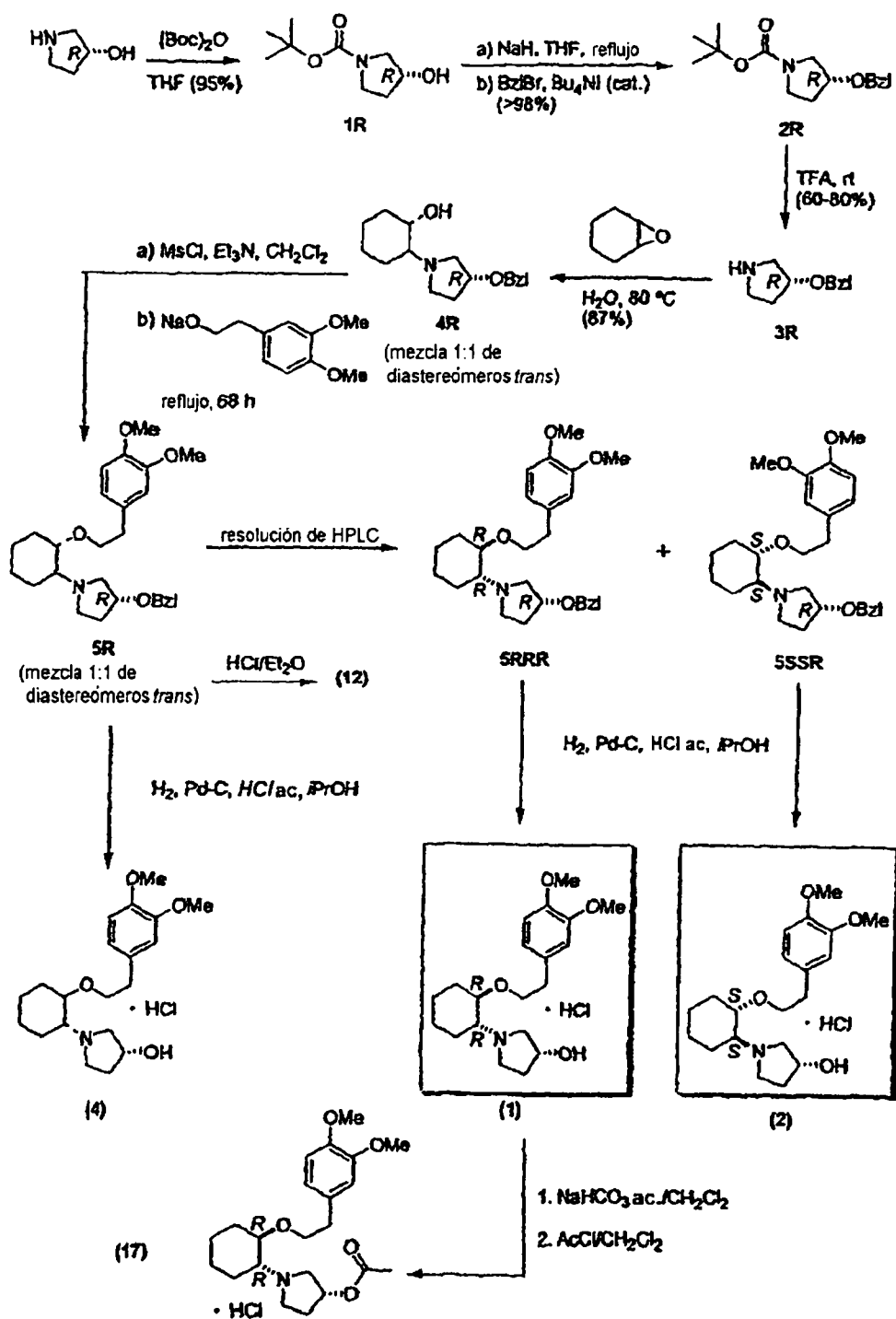


Figura 1



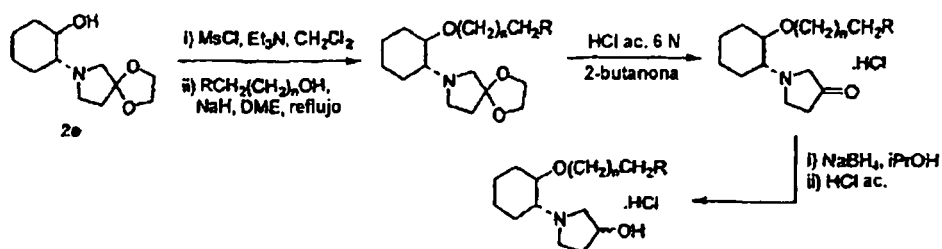


Figura 2

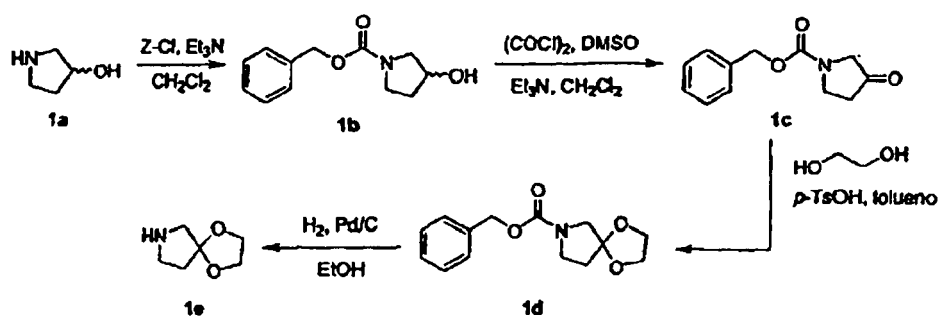


Figura 3

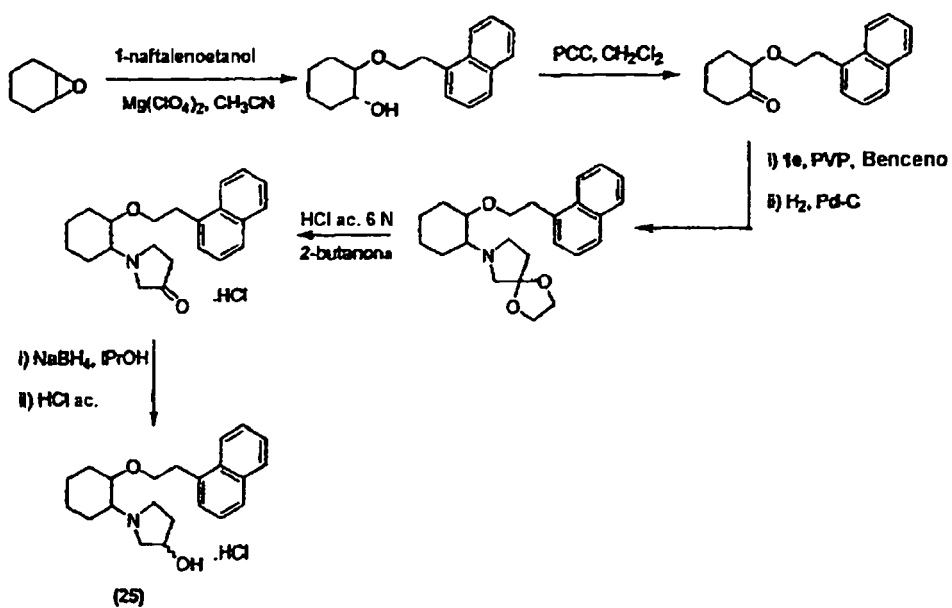


Figura 4

Figura 5

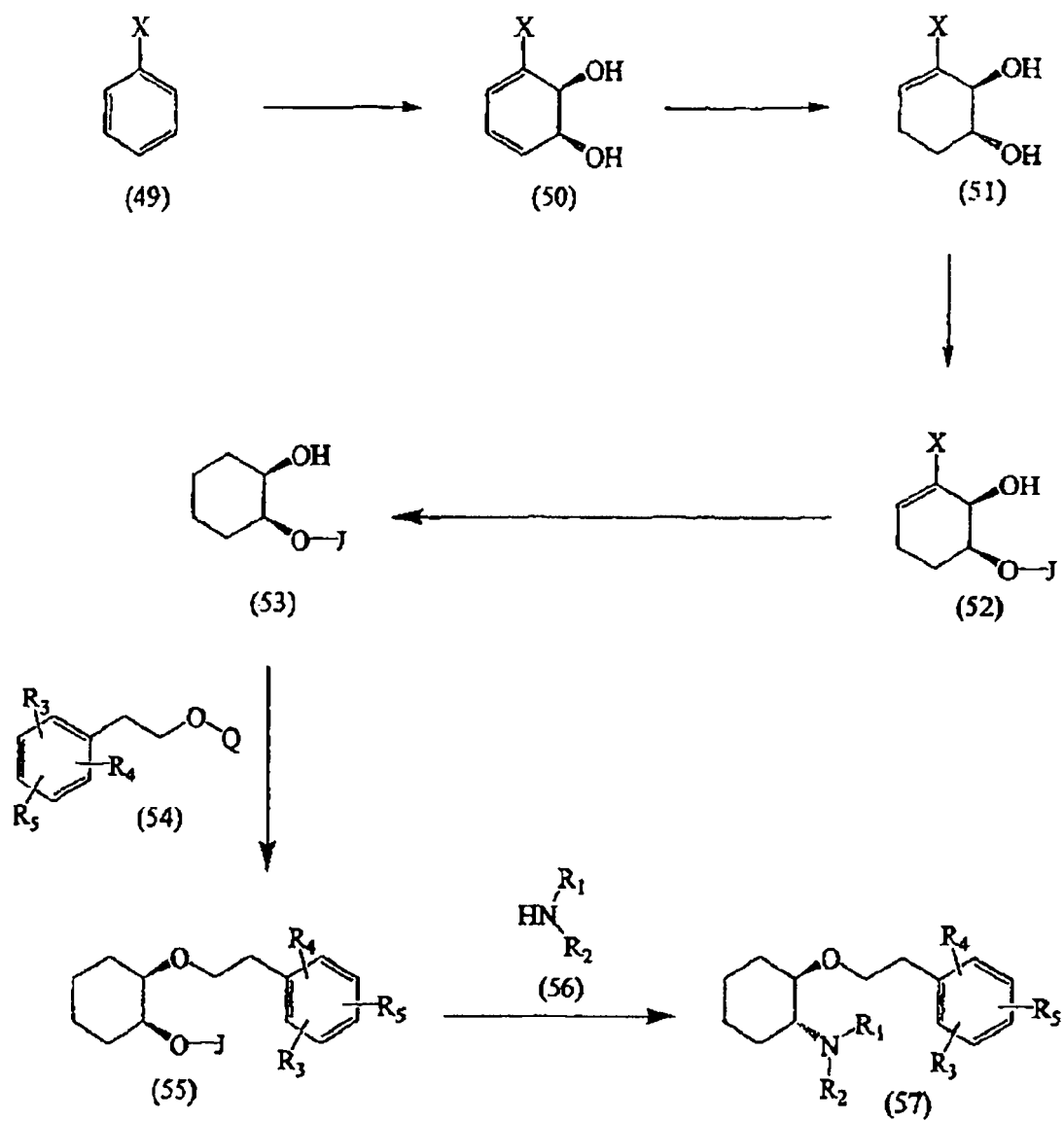


Figura 6

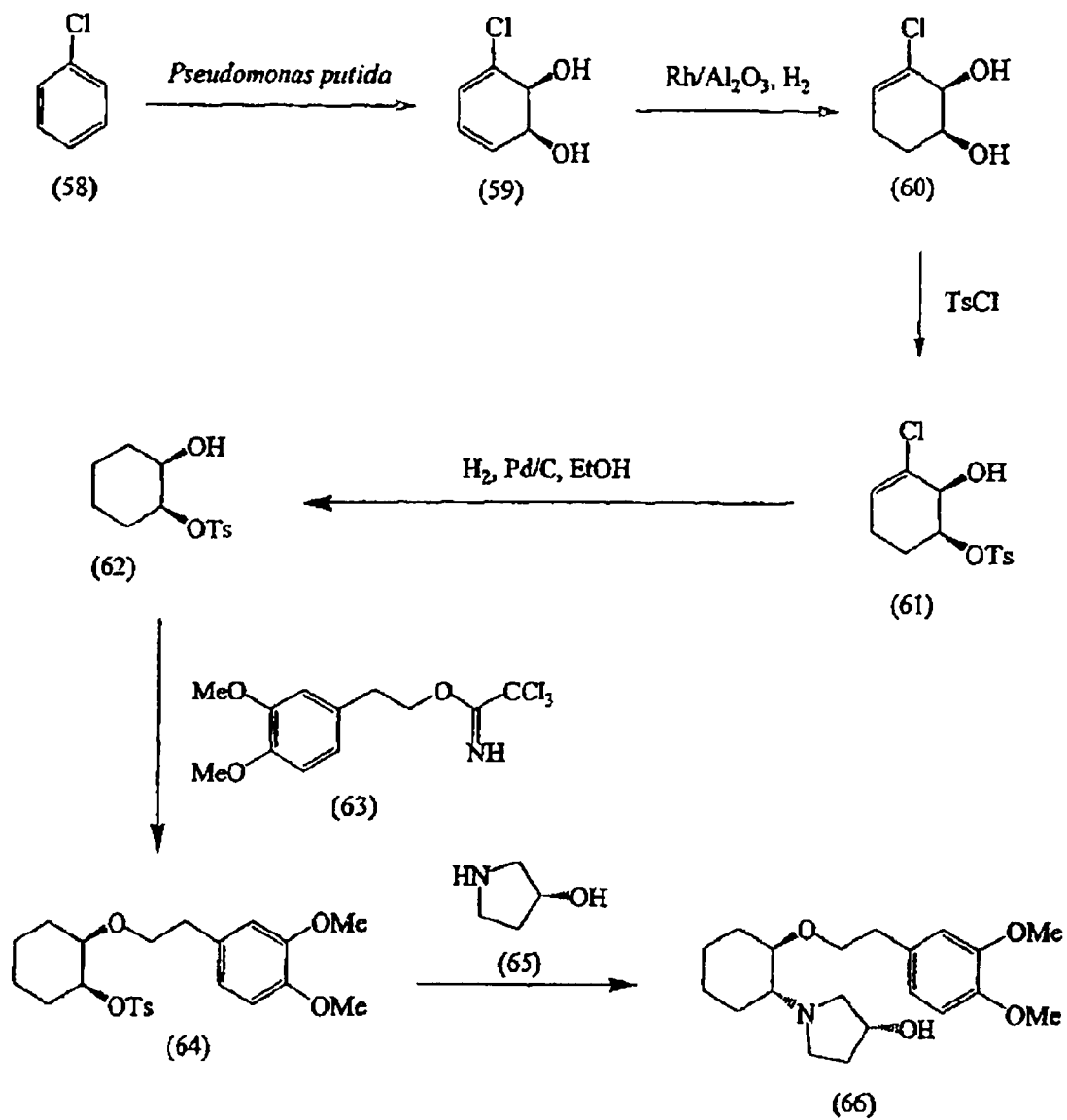


Figura 7

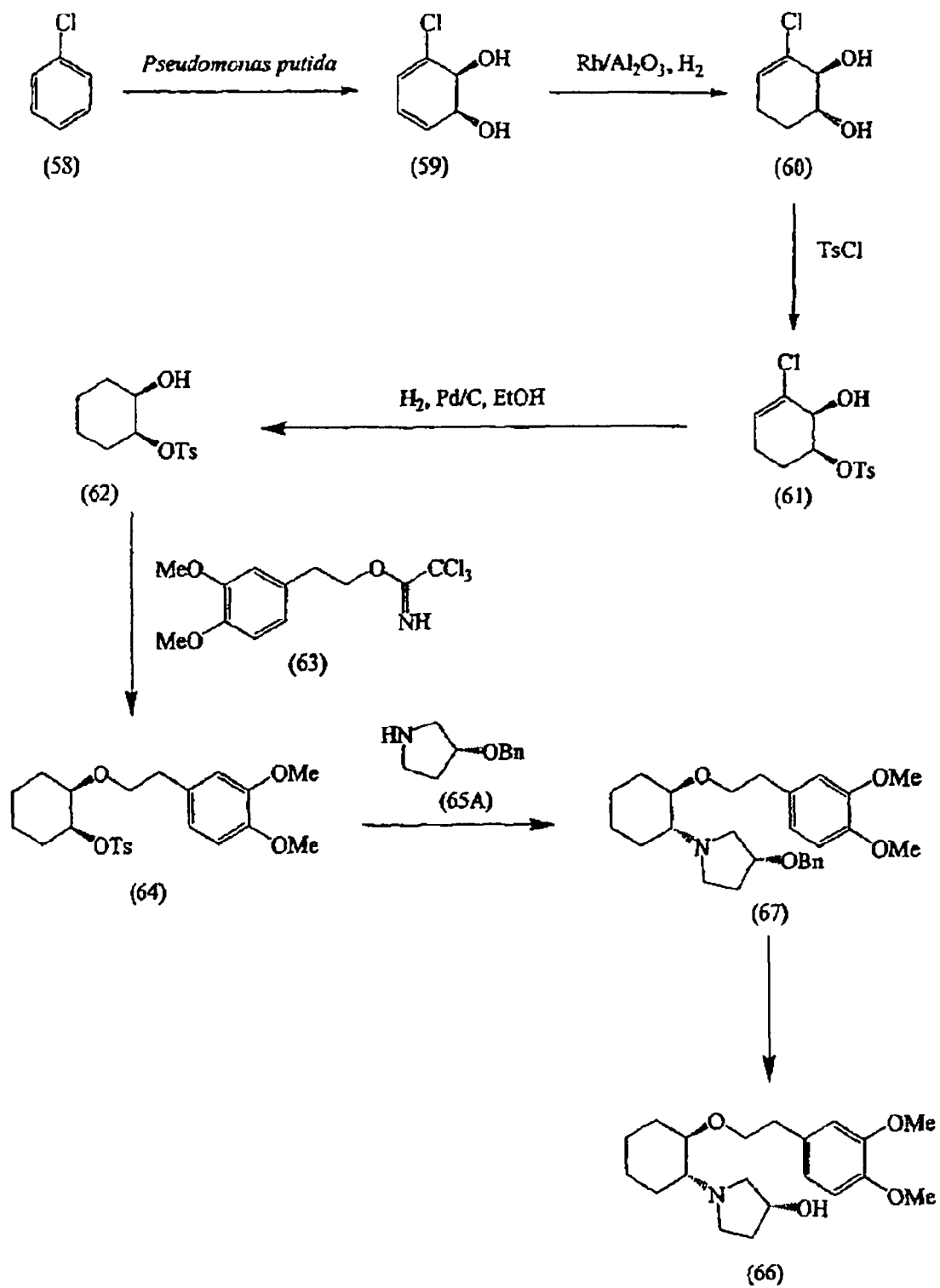


Figura 8

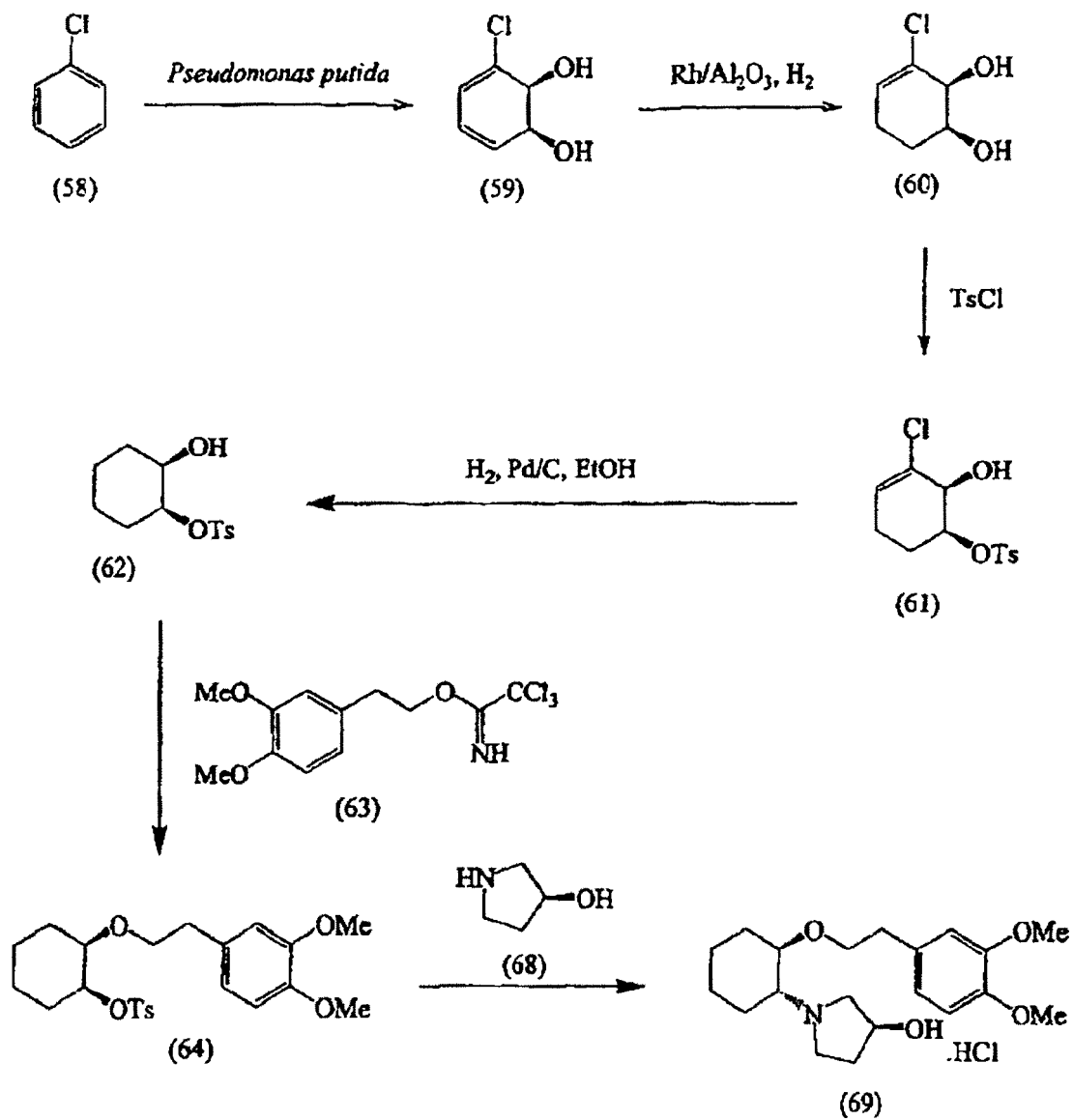


Figura 9

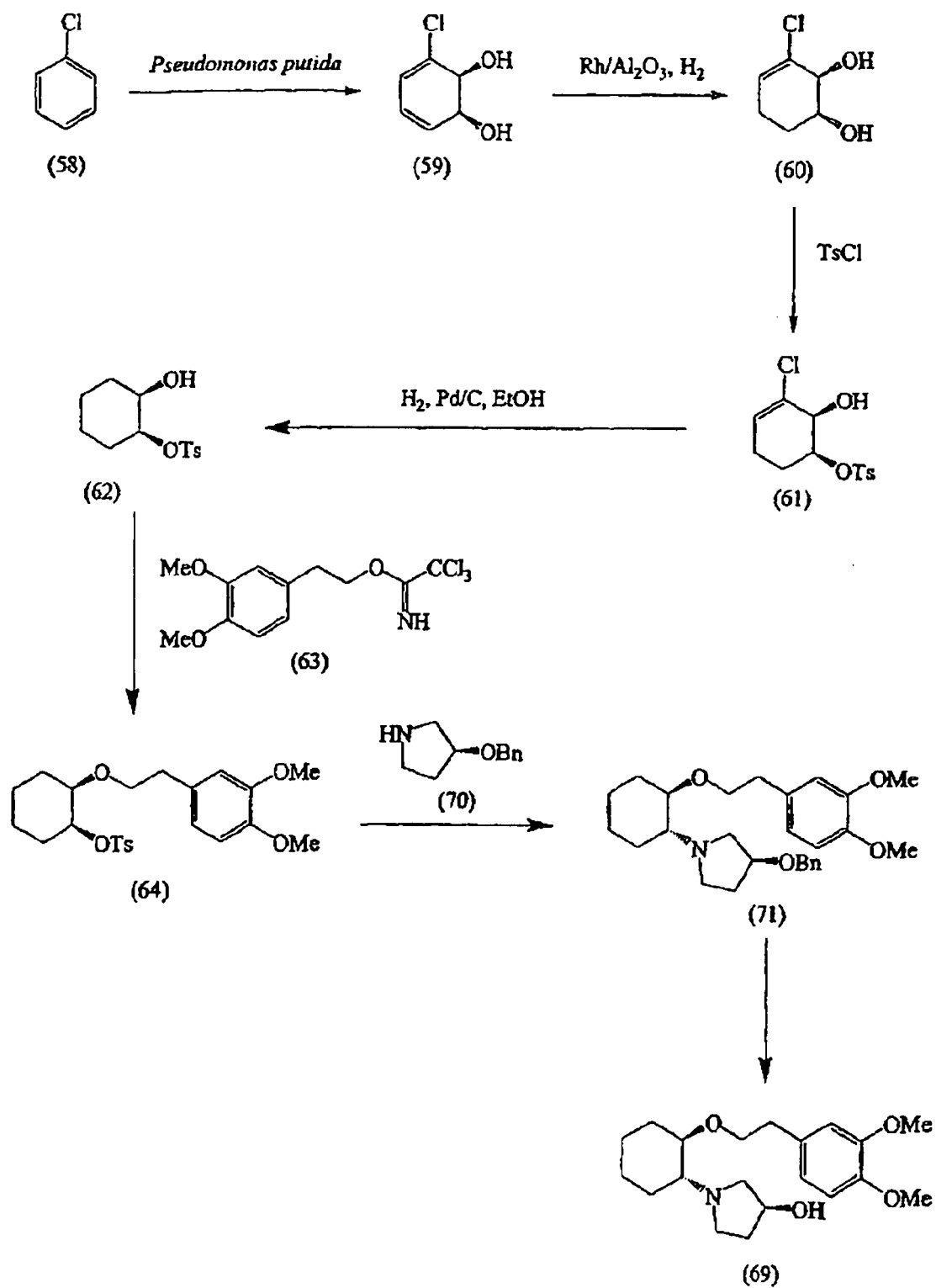


Figura 10

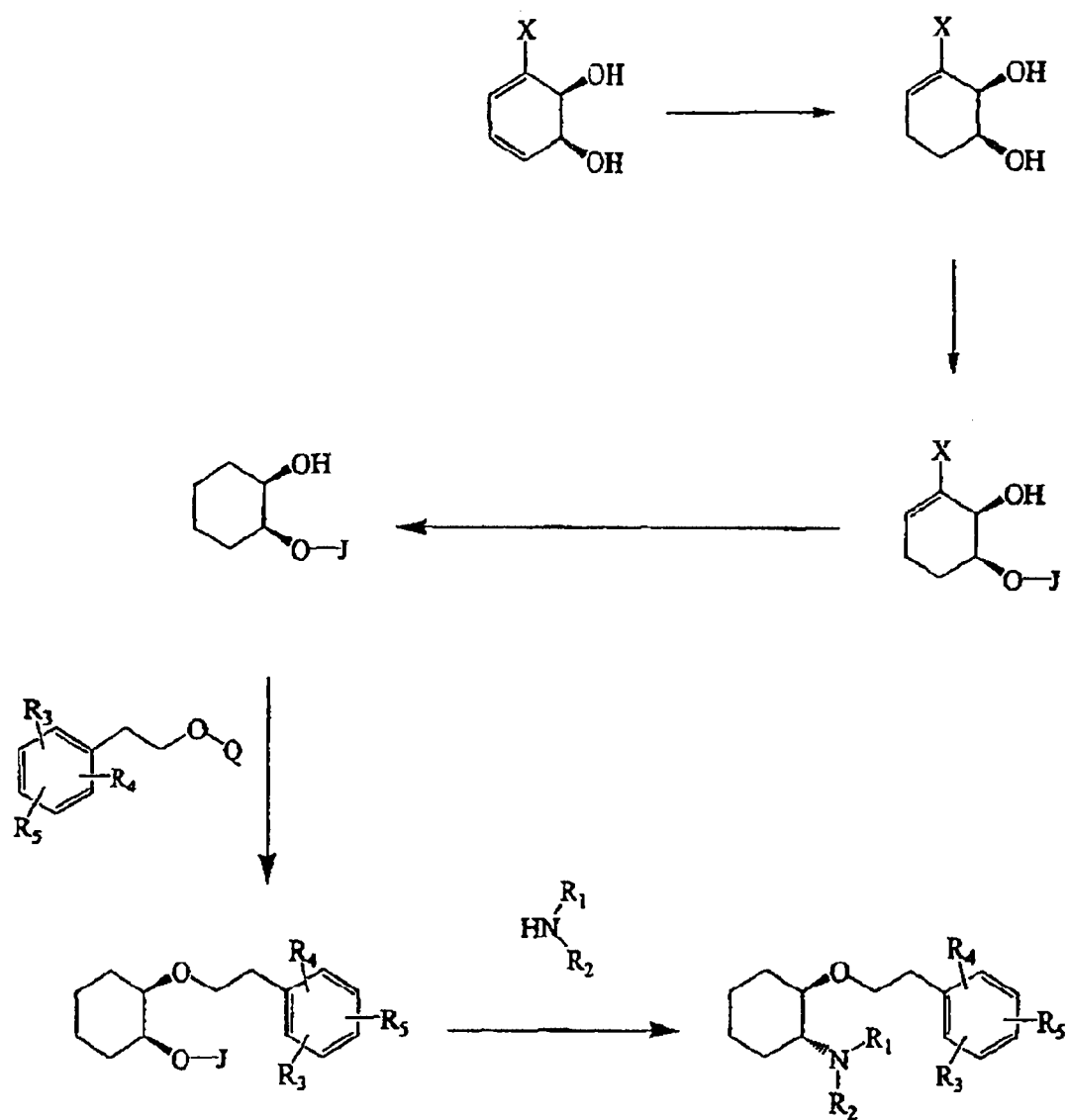


Figura 11

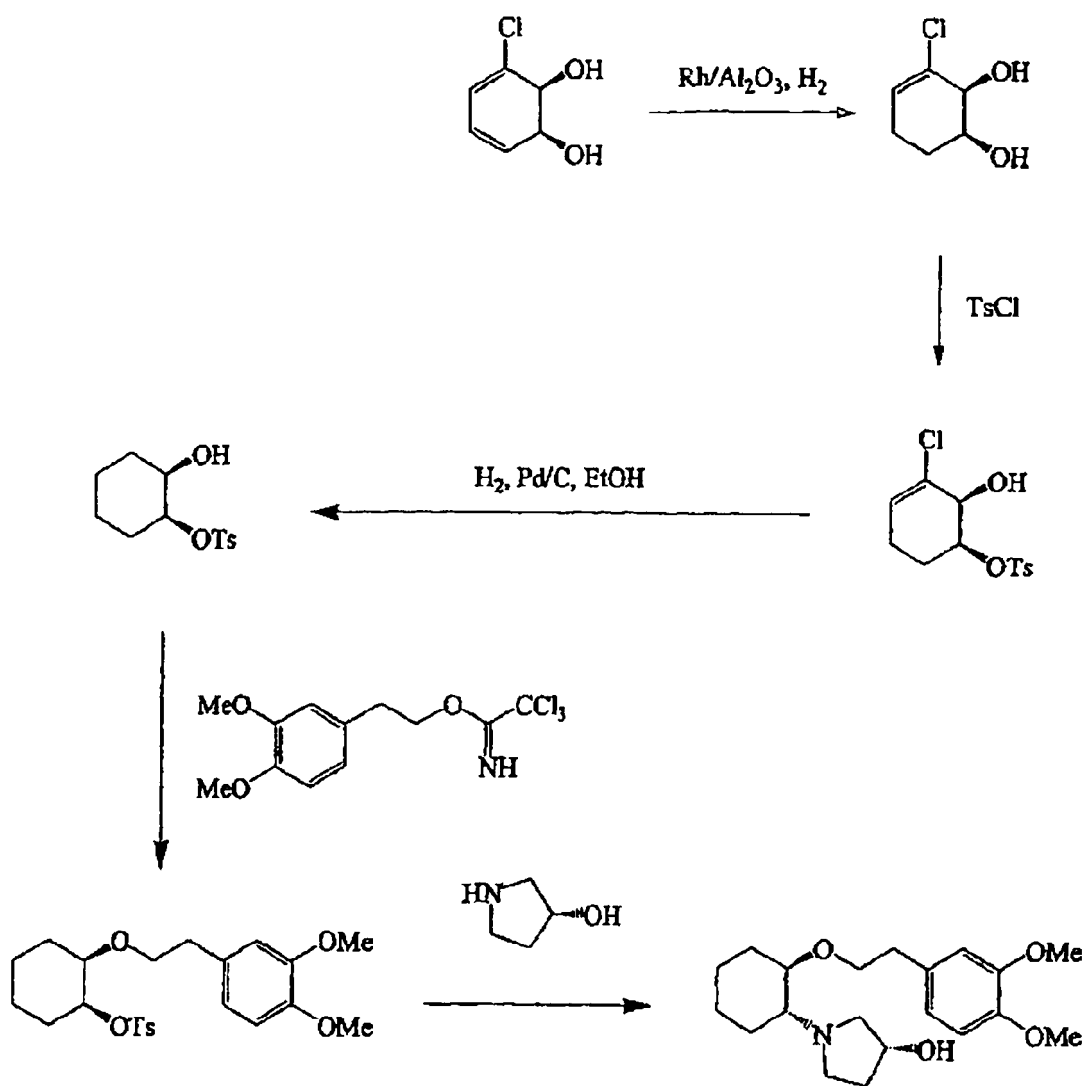


Figura 12

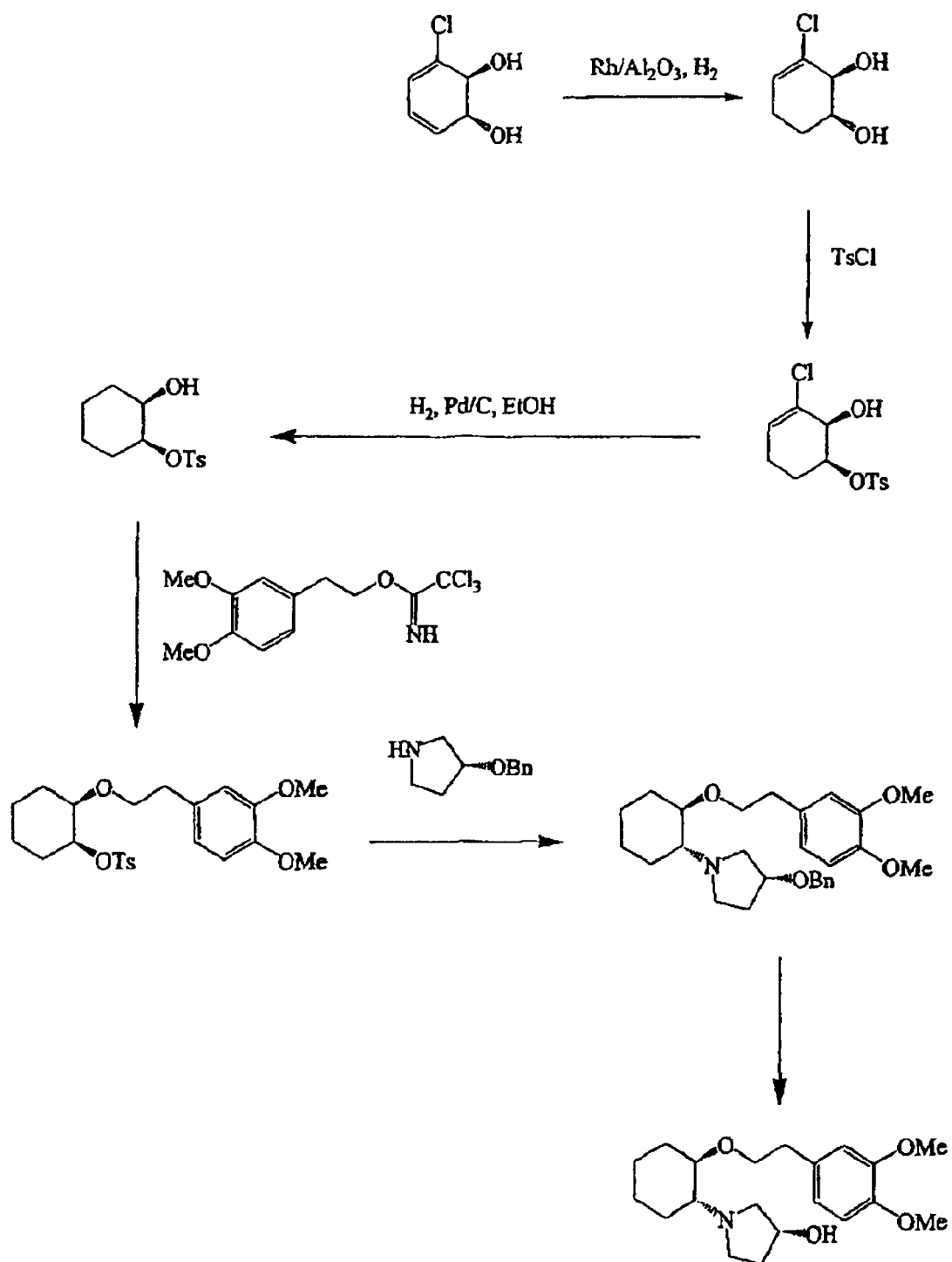


Figura 13

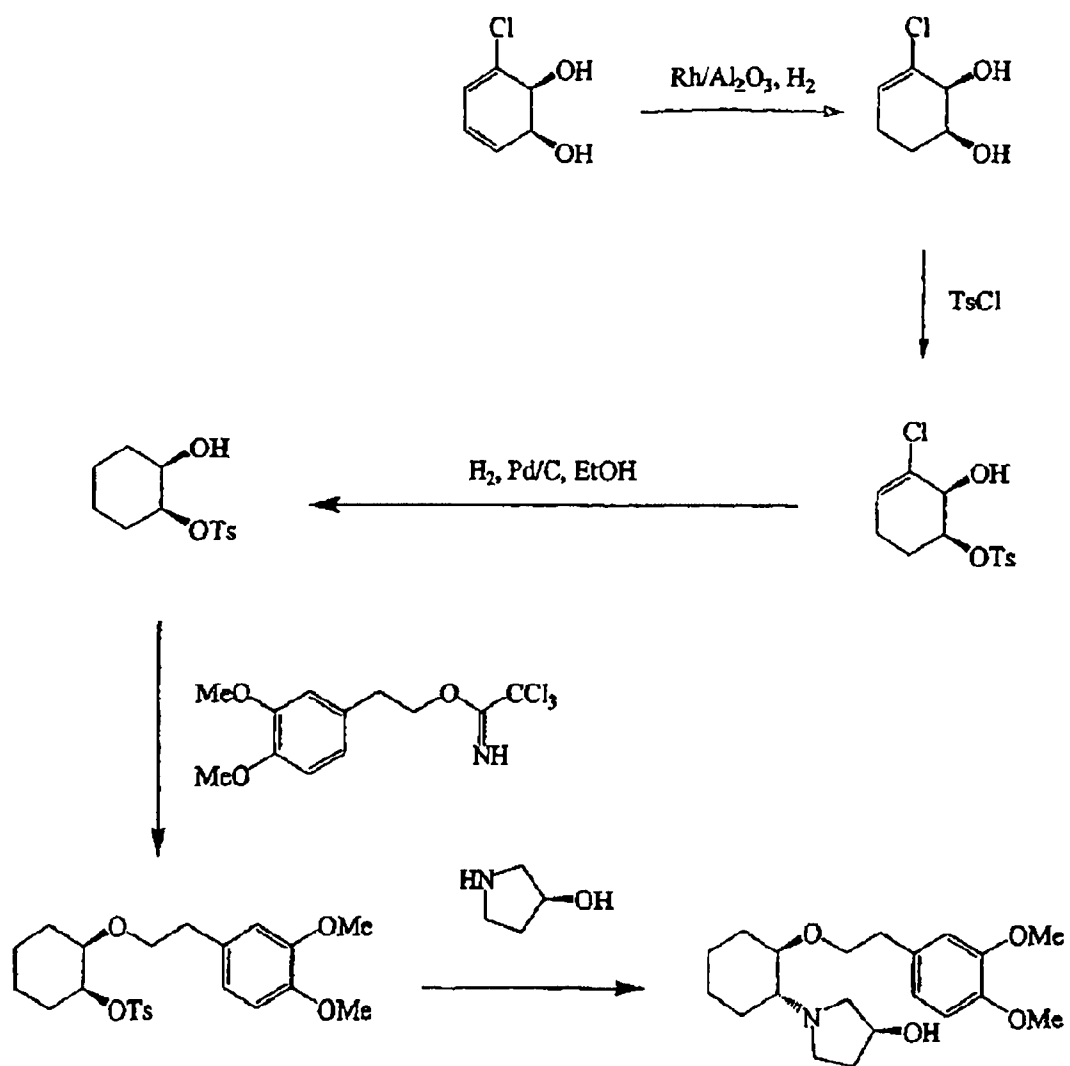


Figura 14

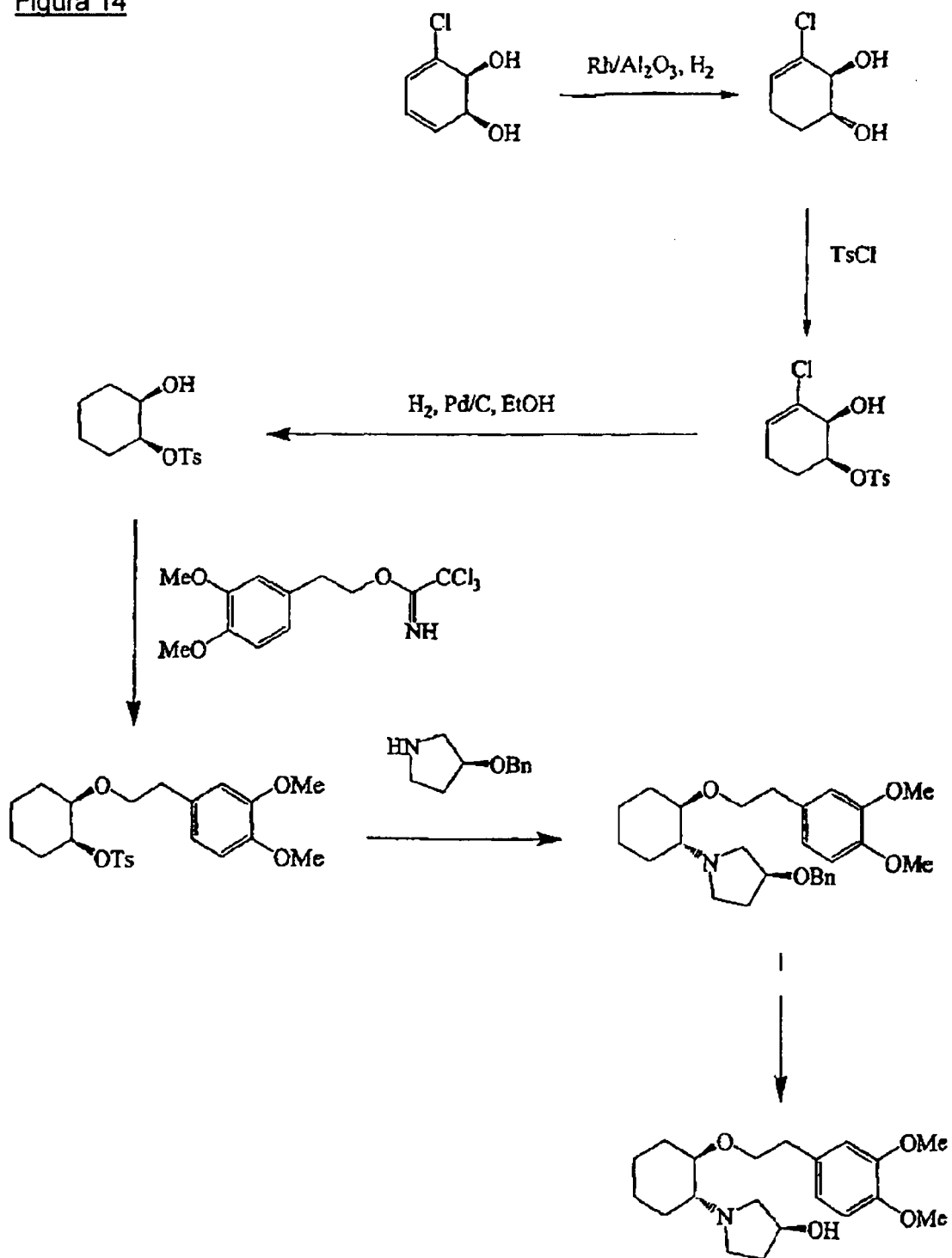


Figura 15

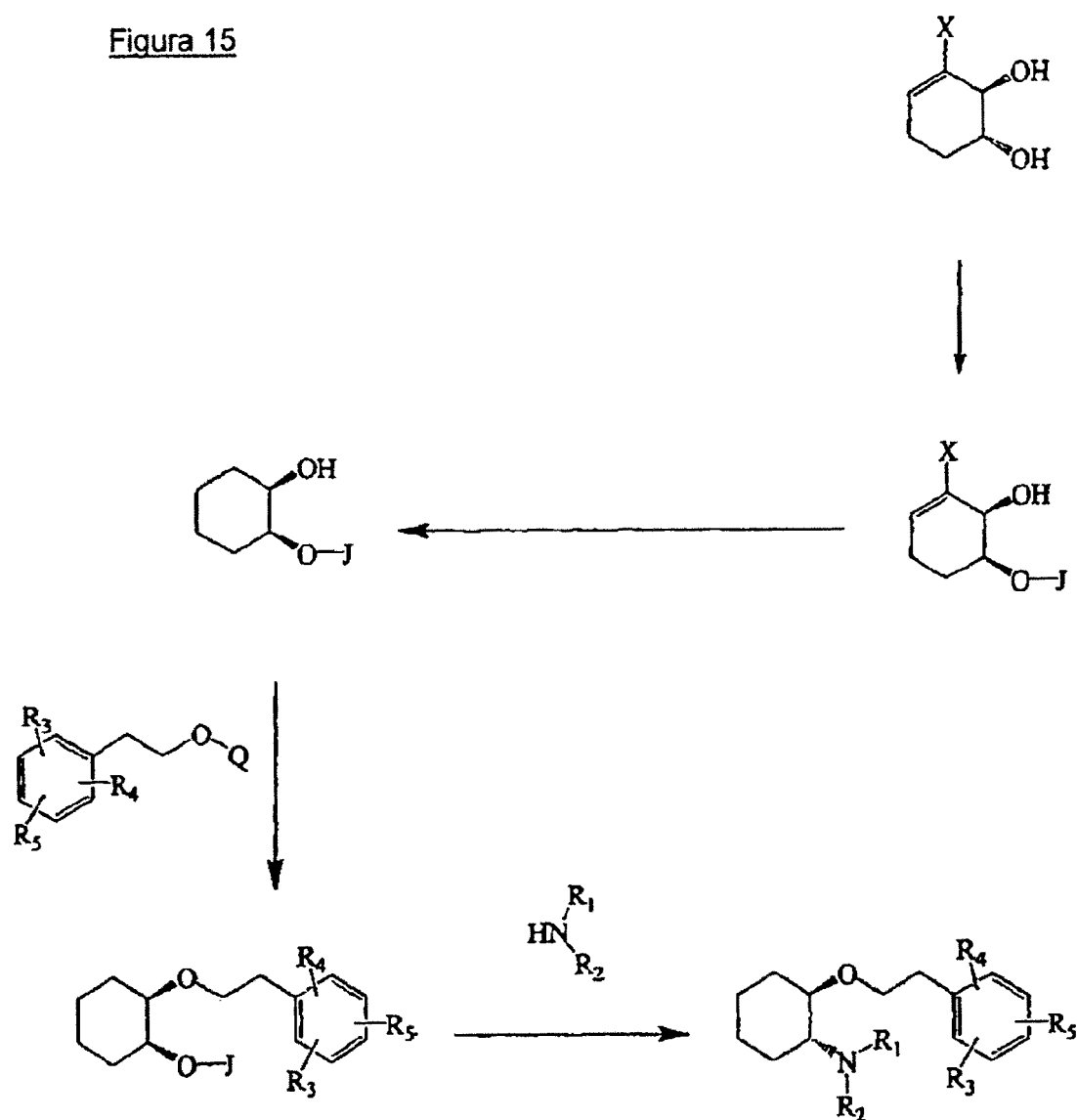


Figura 16

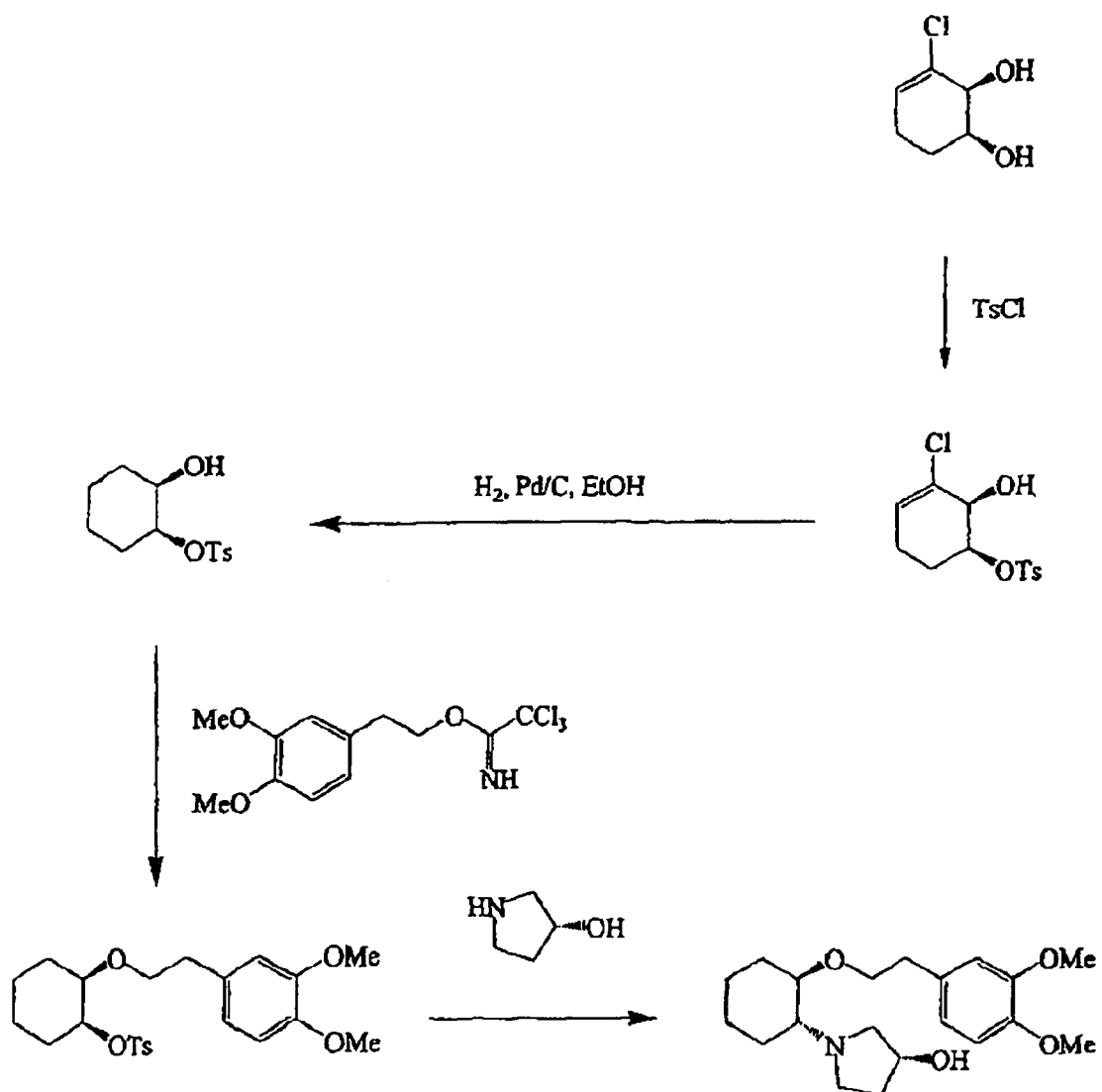


Figura 17

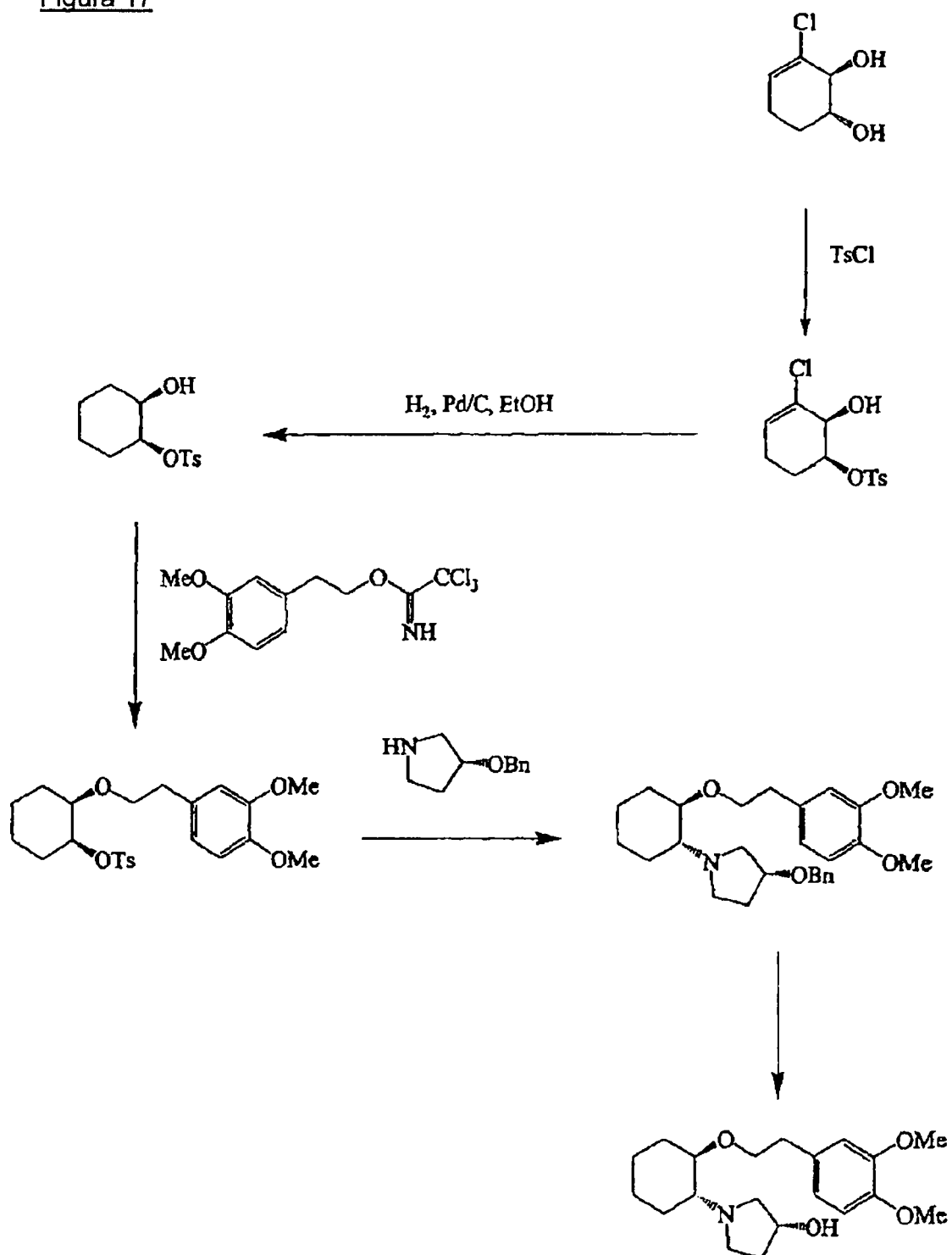


Figura 18

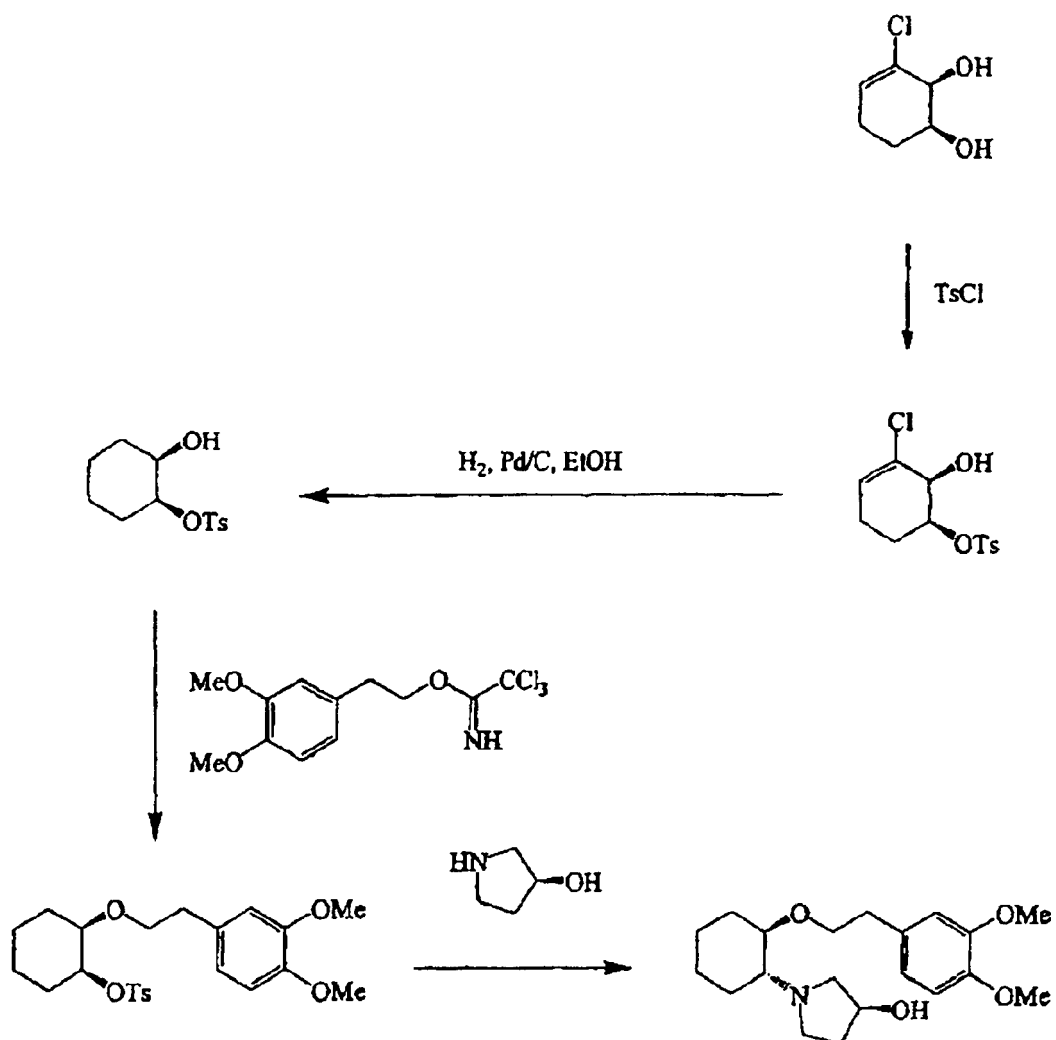


Figura 19

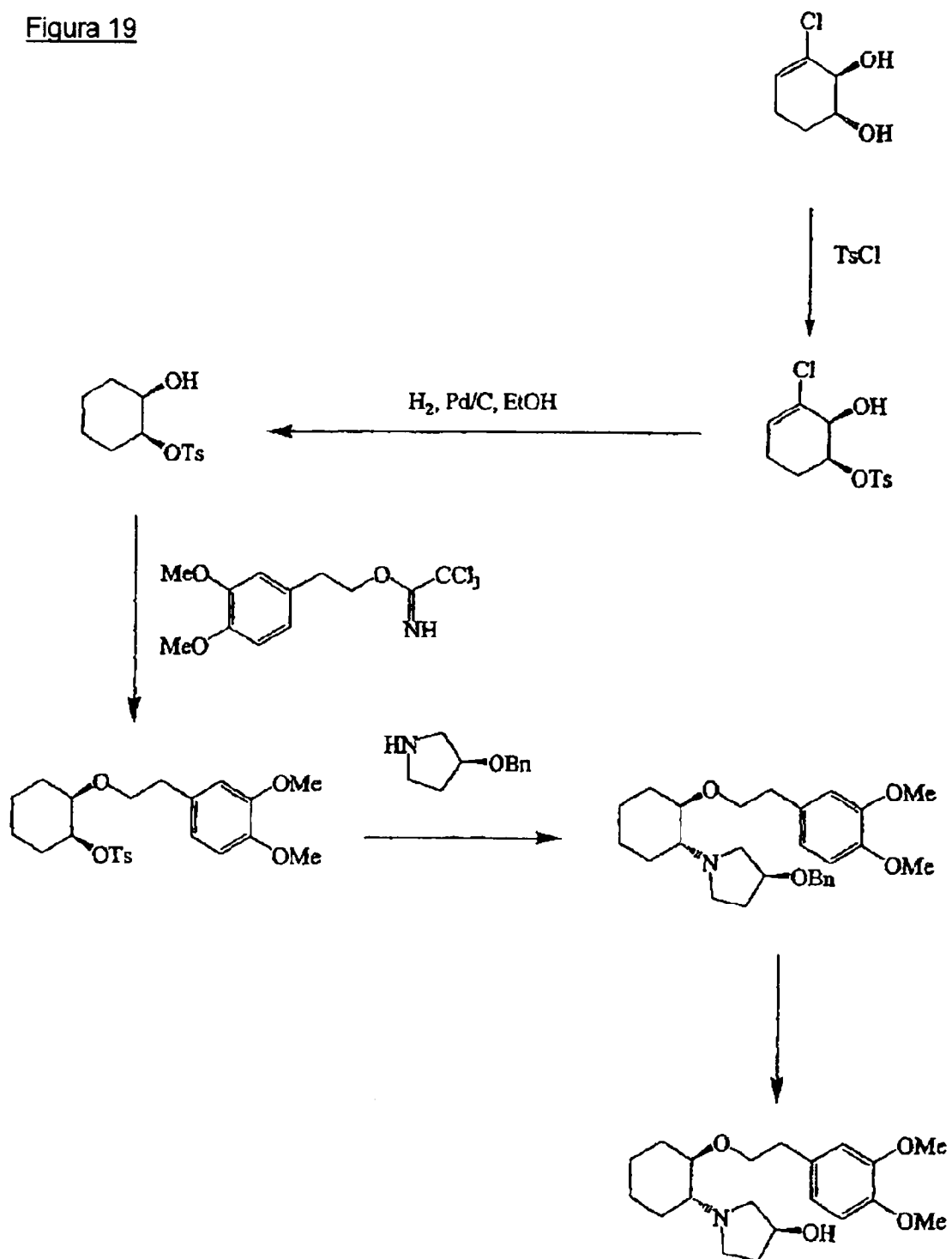


Figura 20

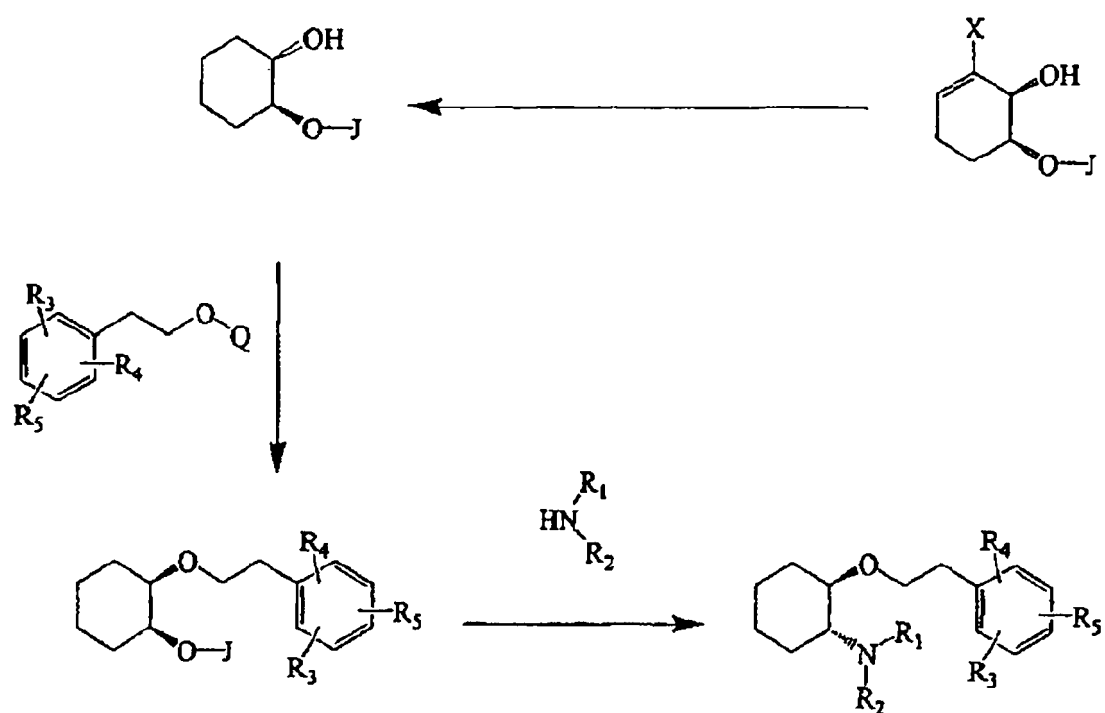


Figura 21

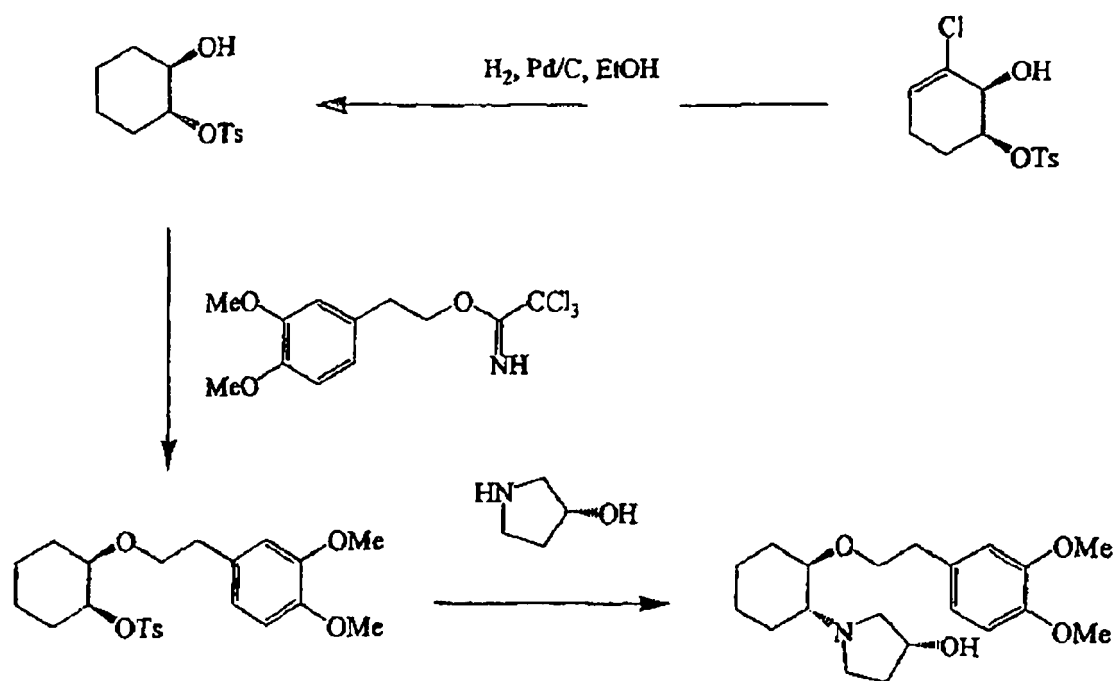


Figura 22

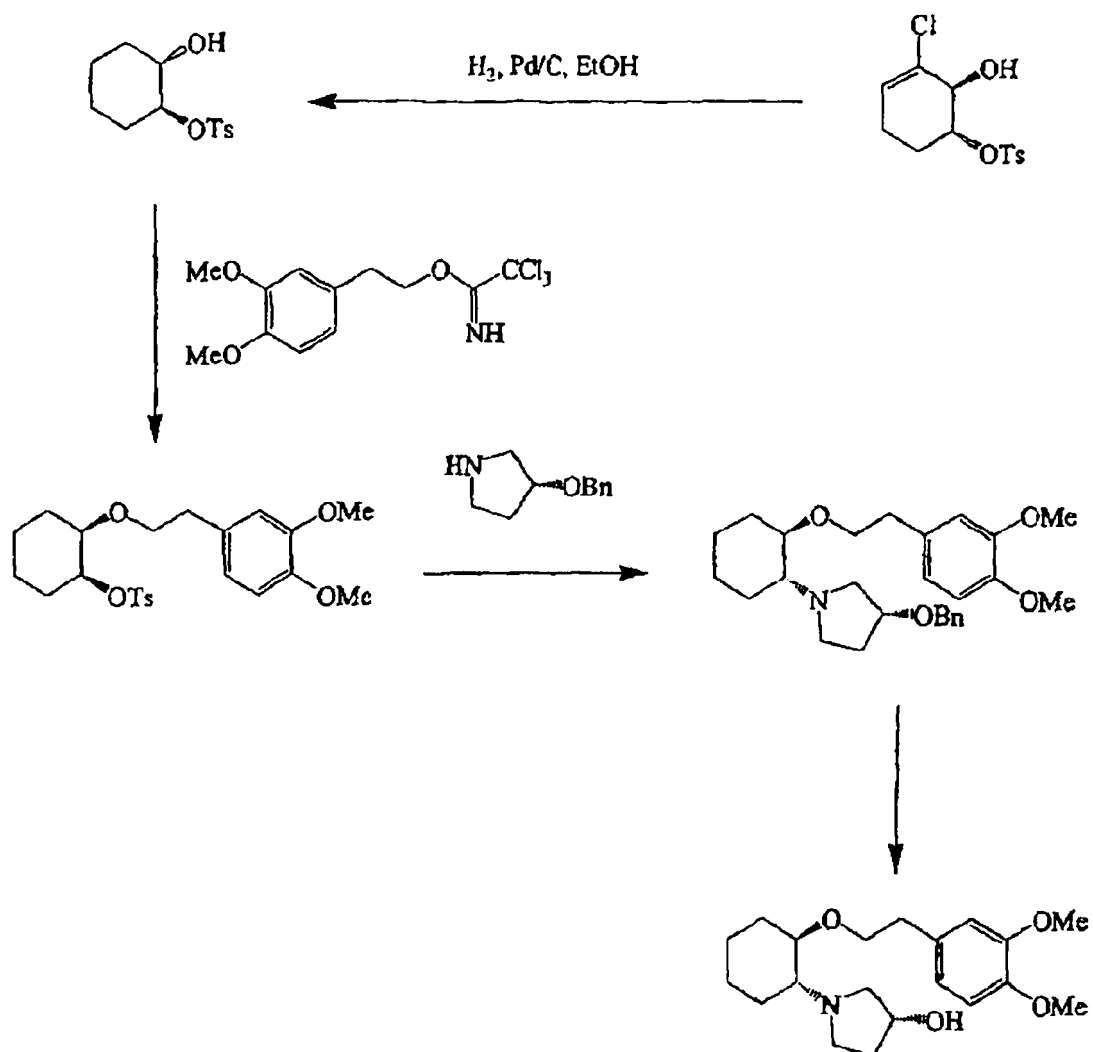


Figura 23

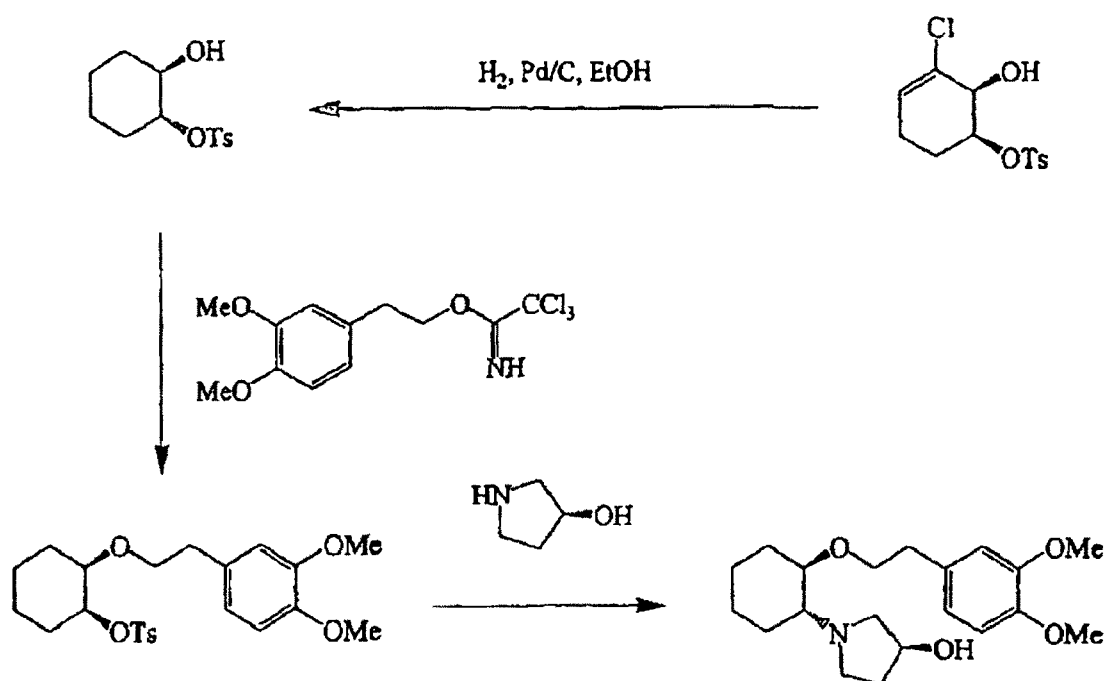


Figura 24

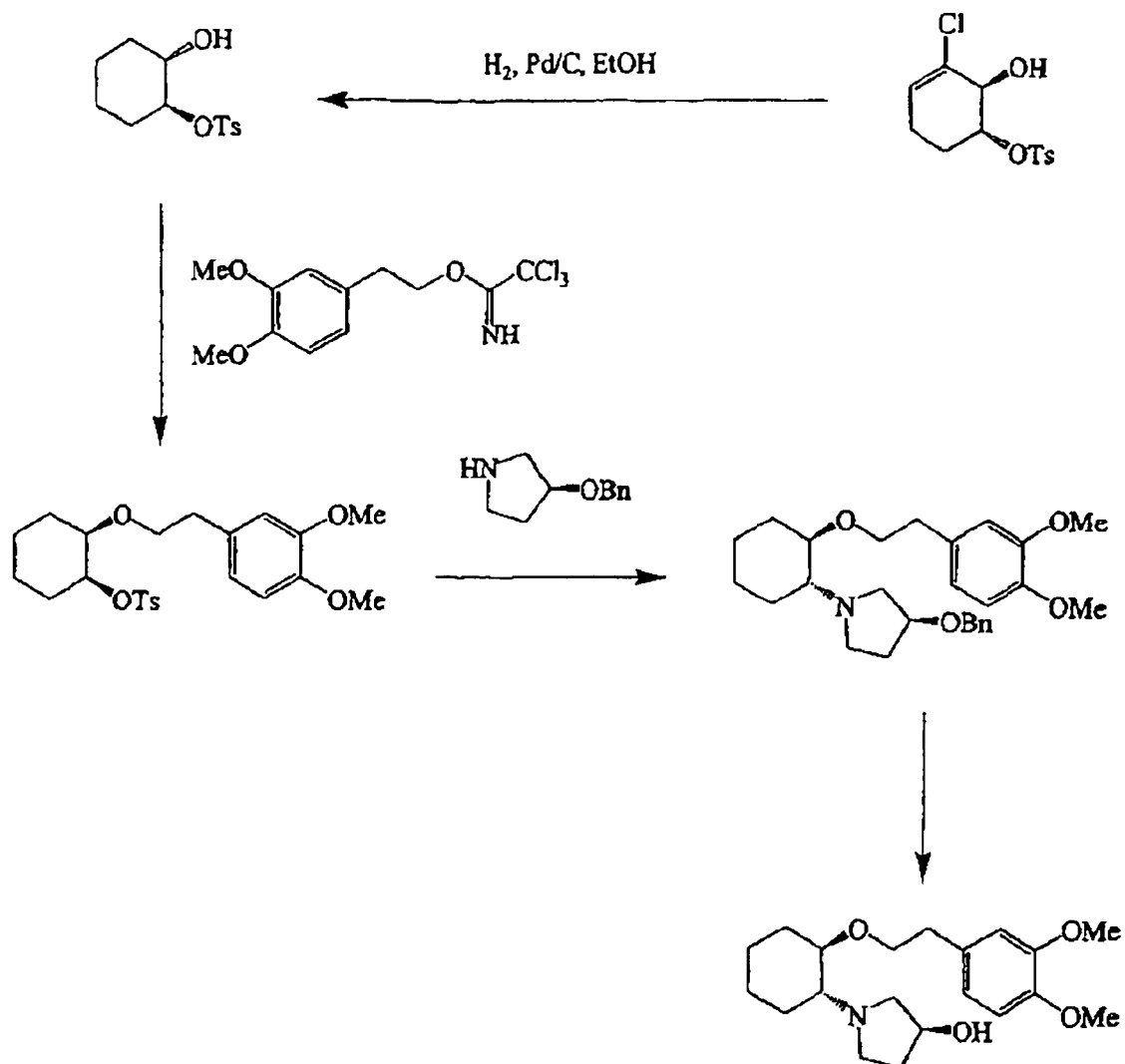


Figura 25

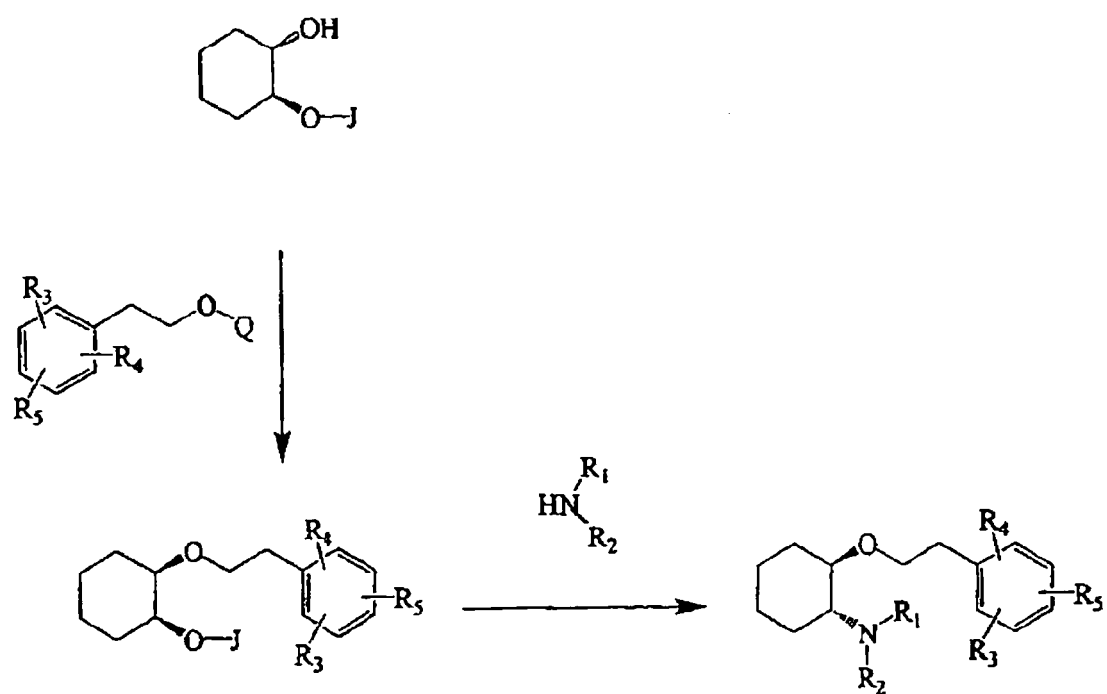


Figura 26

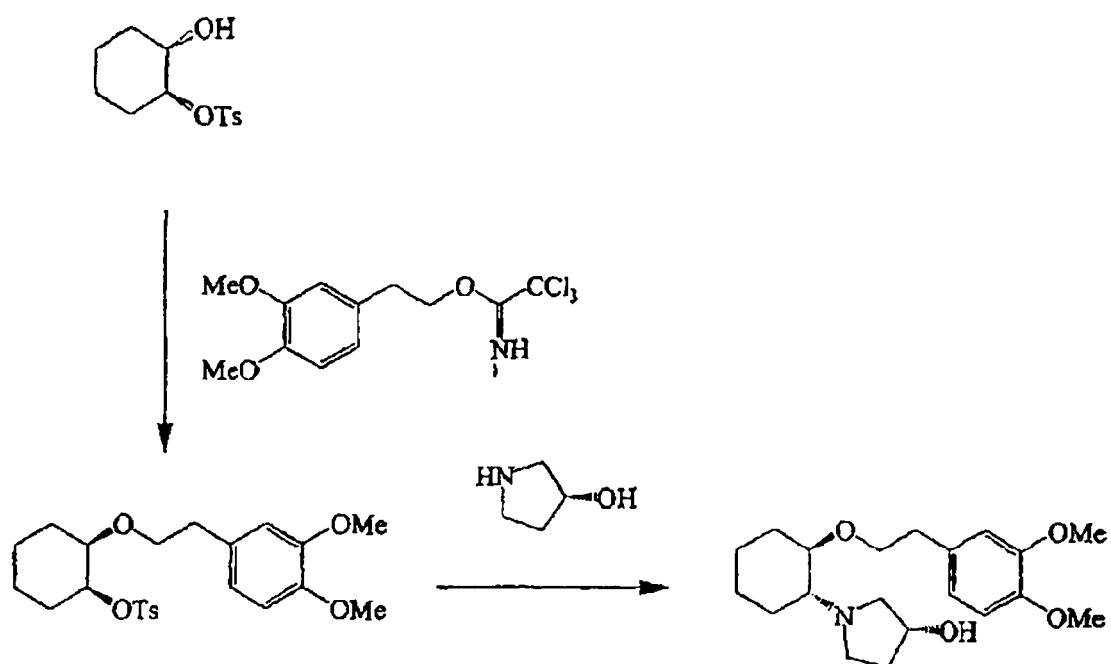


Figura 27

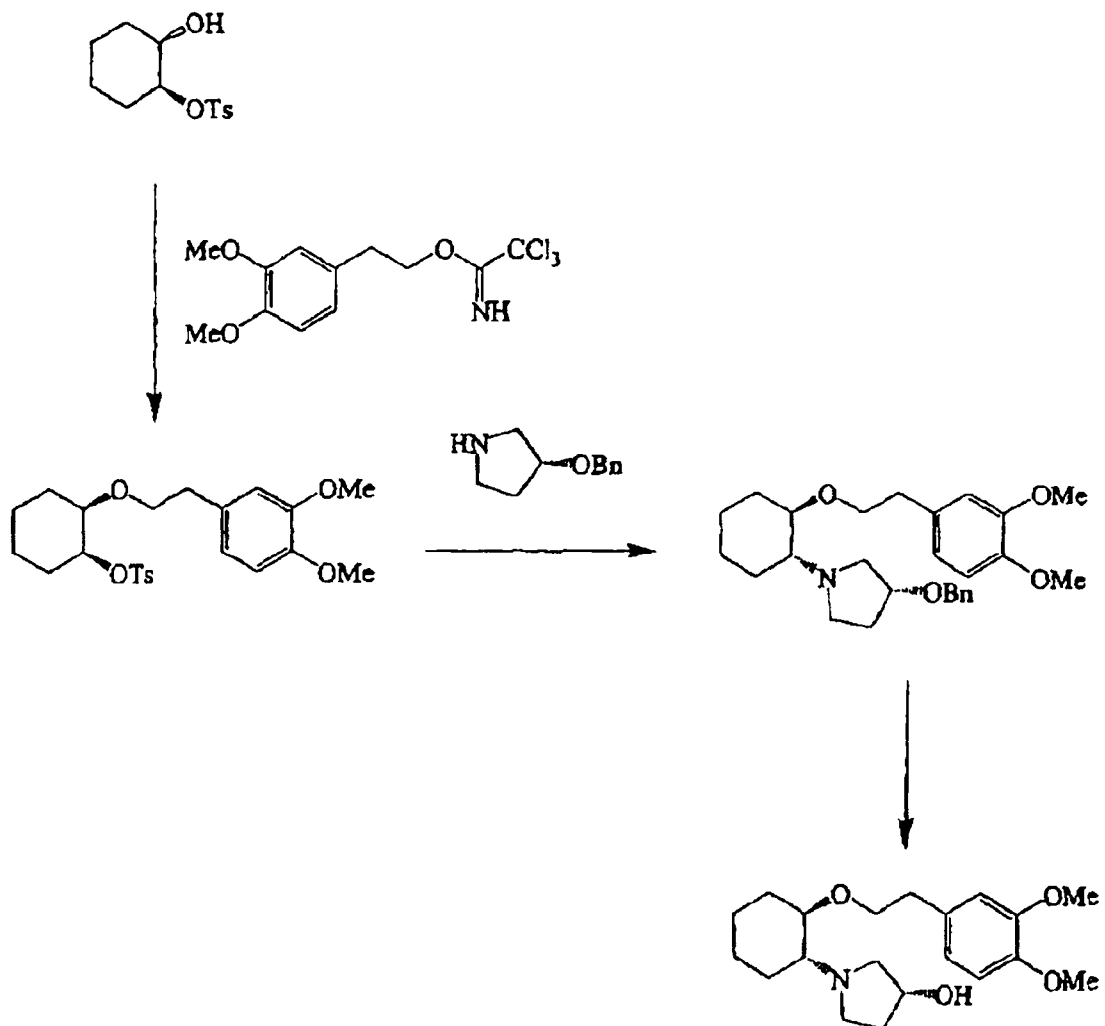


Figura 28

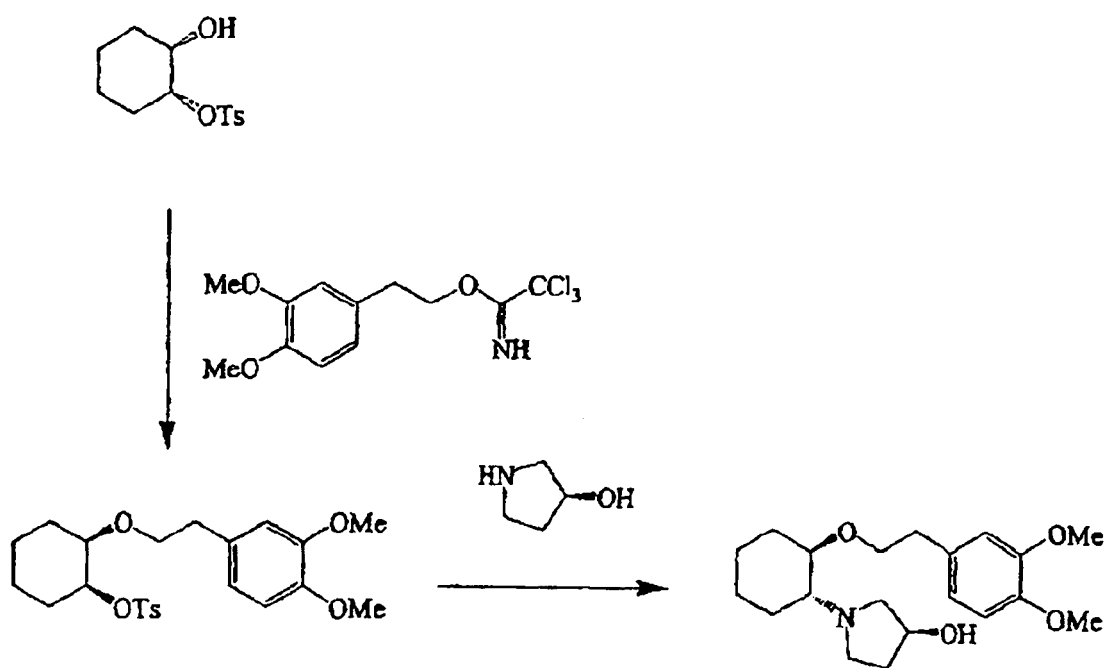


Figura 29

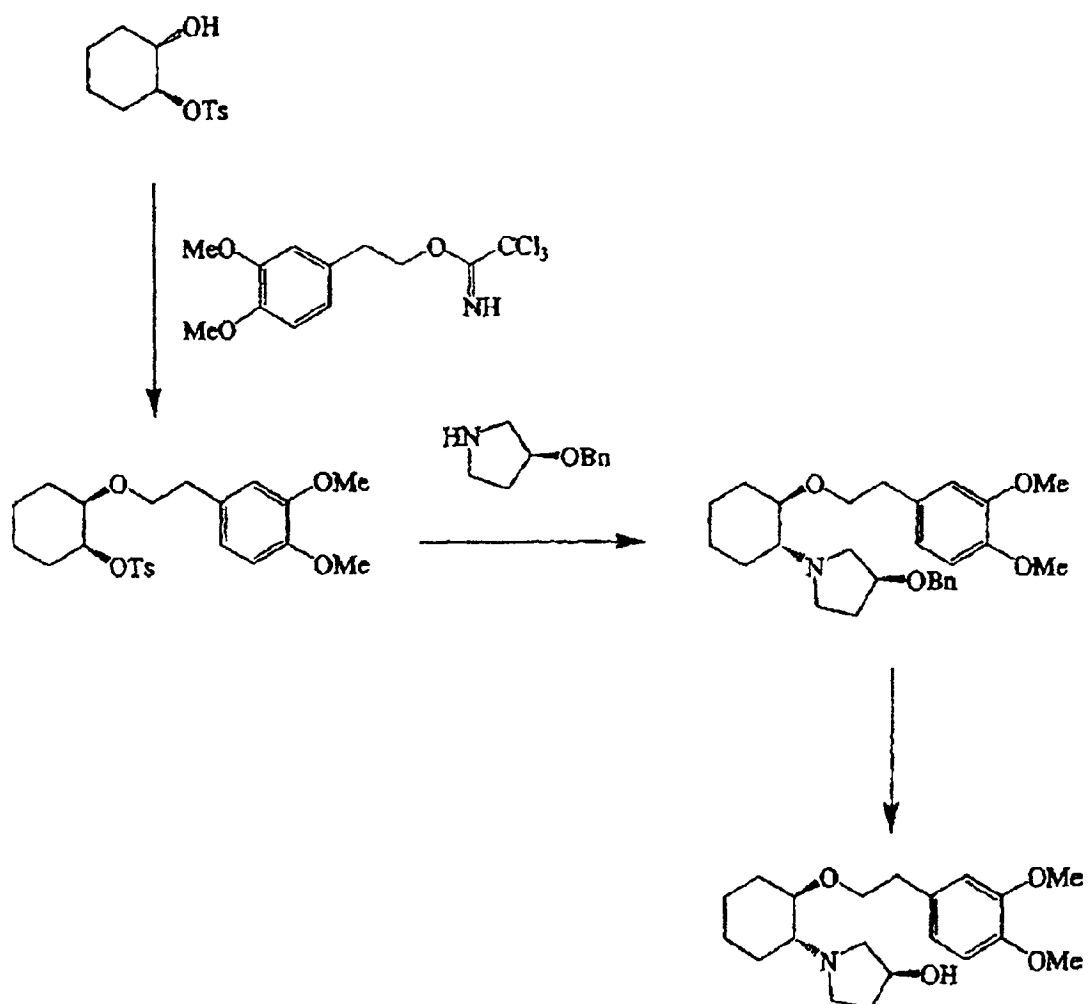


Figura 30

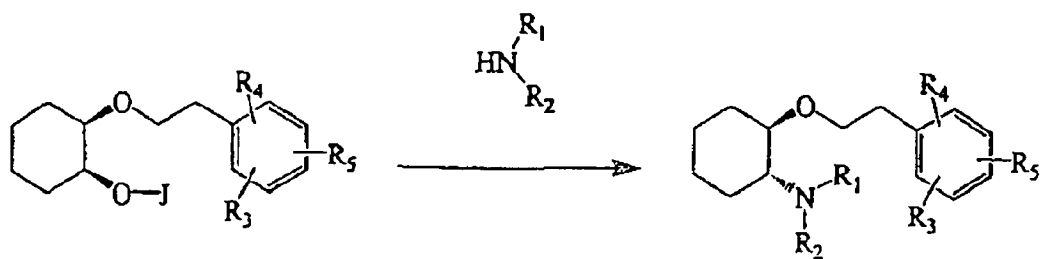


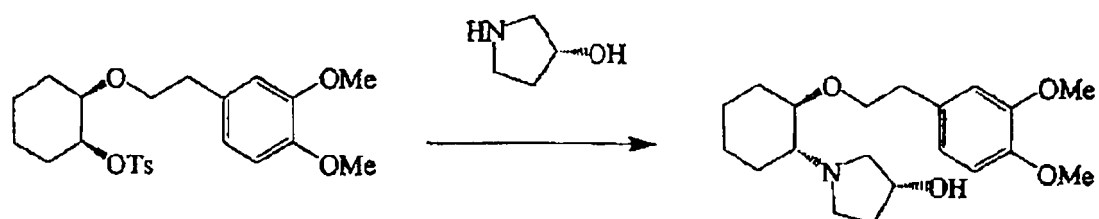
Figura 31

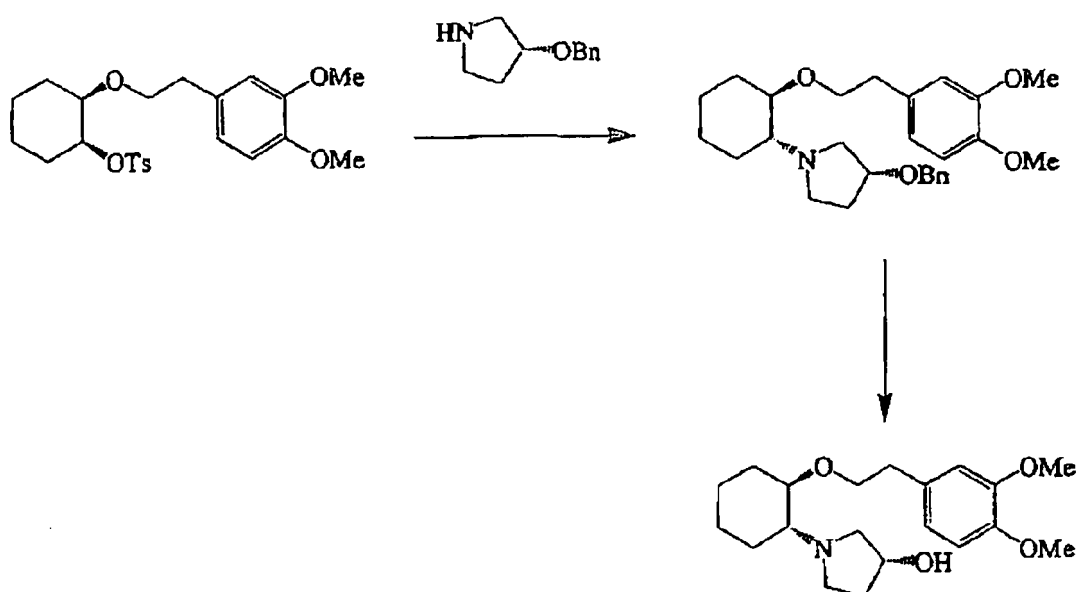
Figura 32

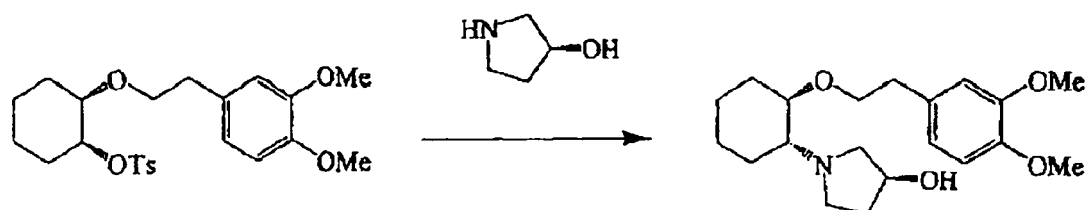
Figura 33

Figura 34

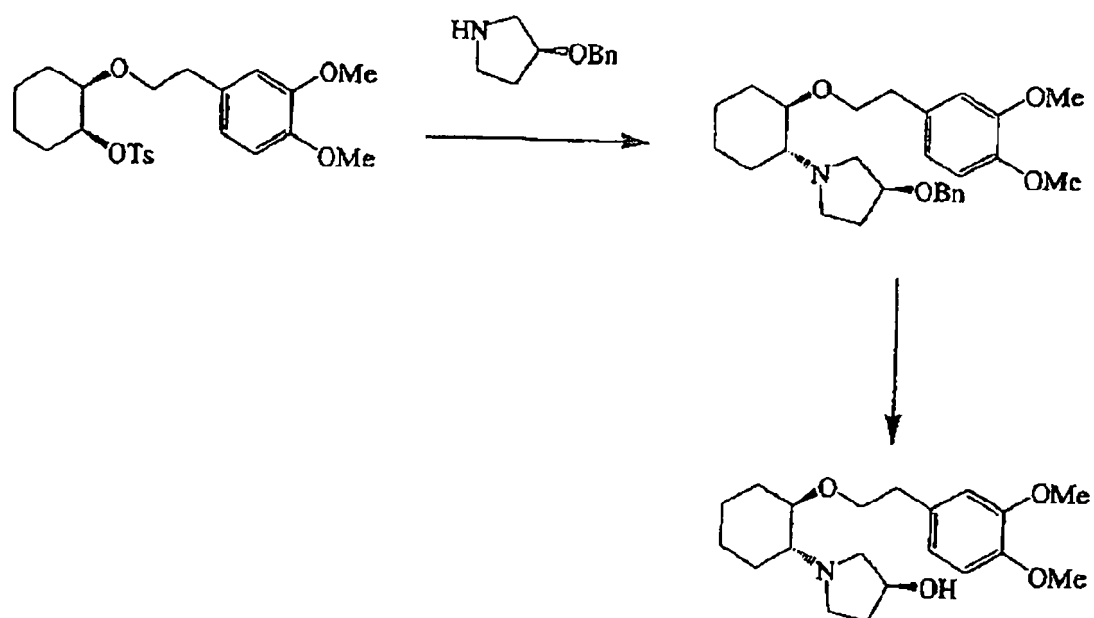


Figura 35

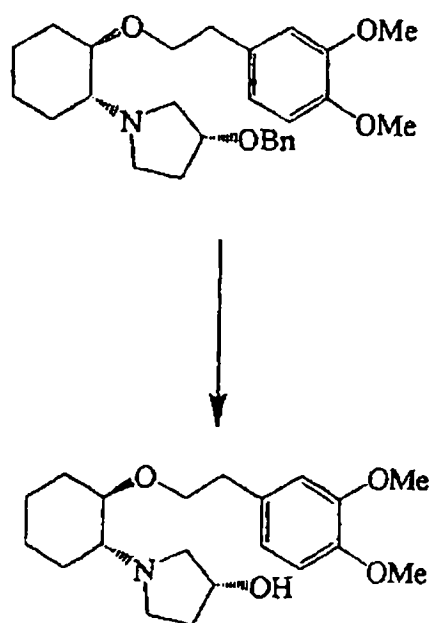


Figura 36

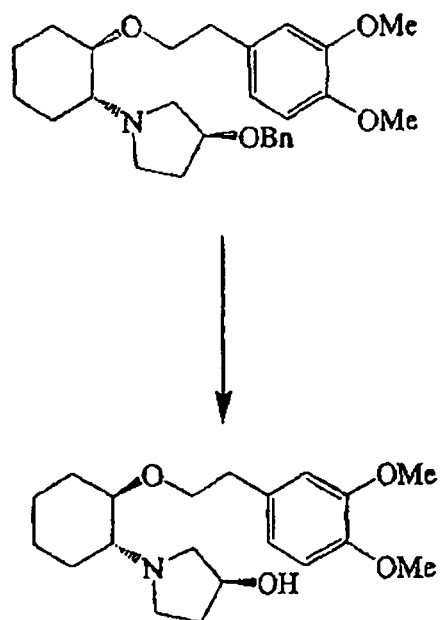


Figura 37

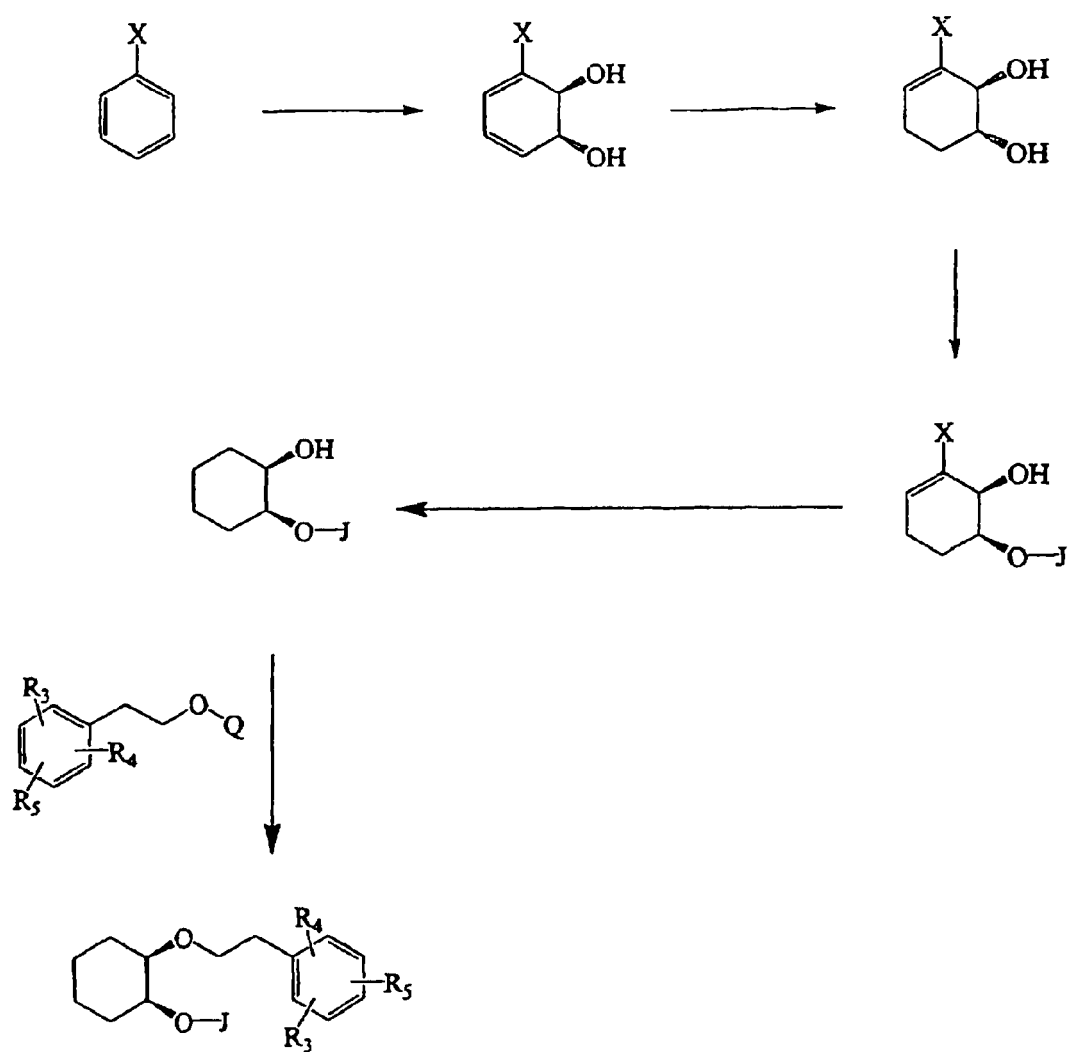


Figura 38

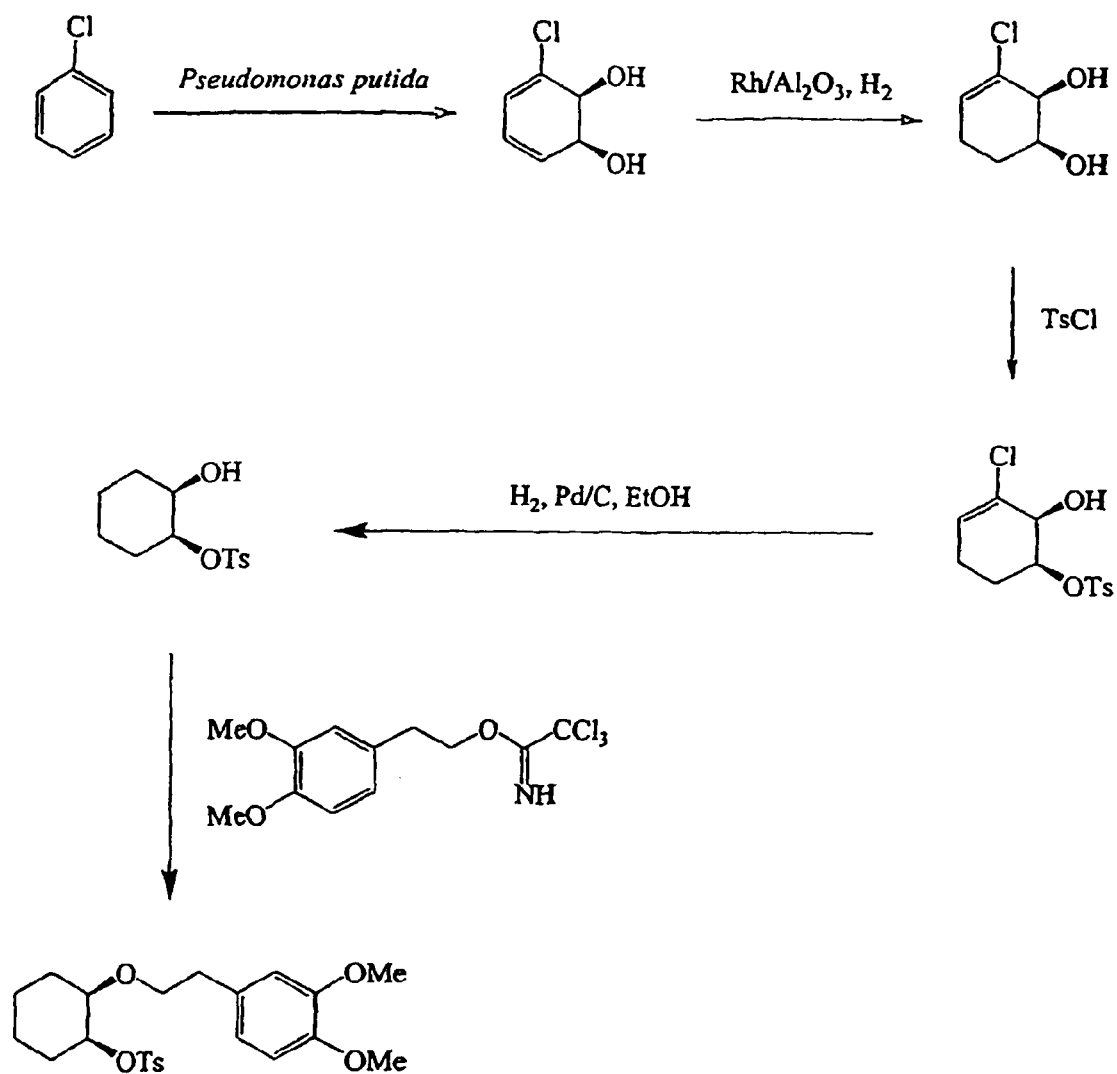


Figura 39

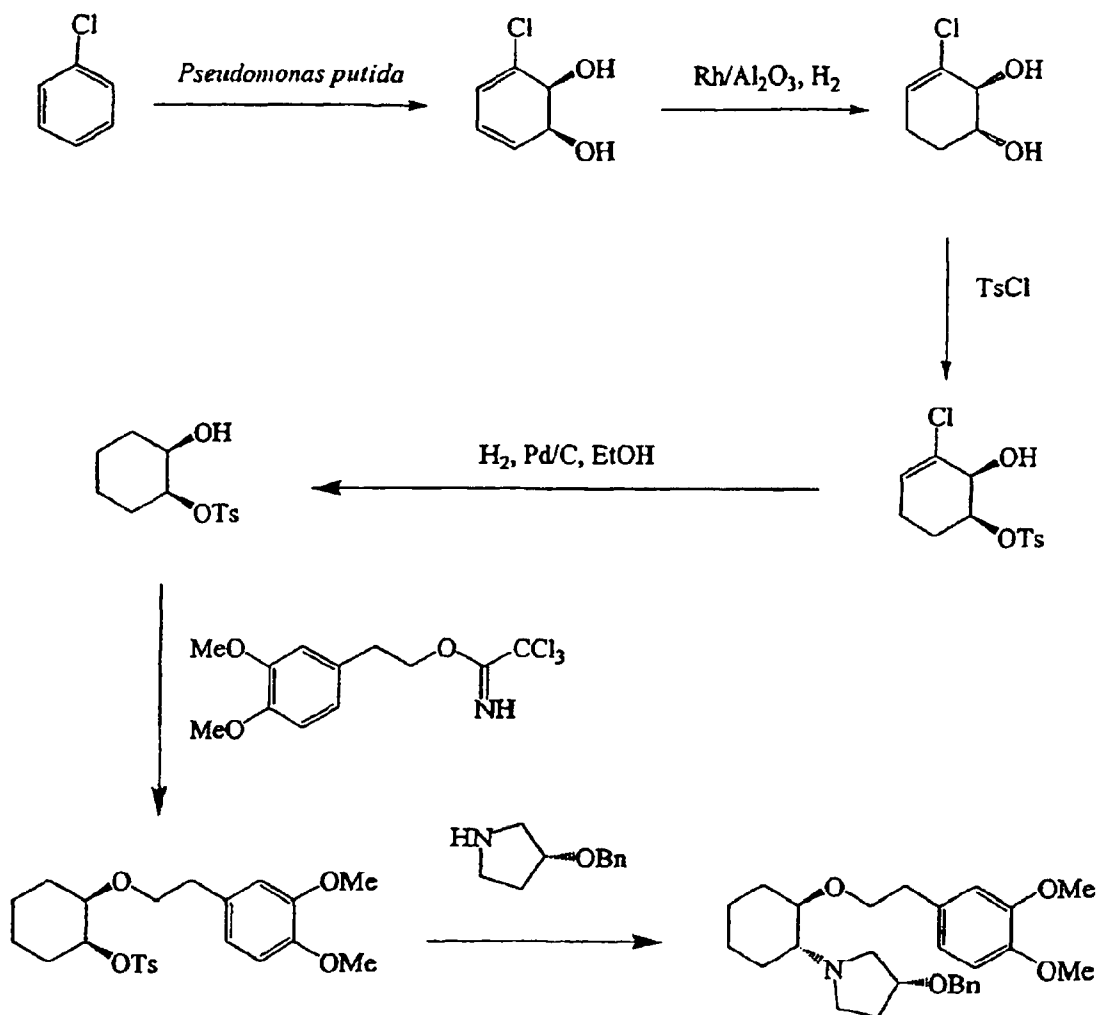


Figura 40

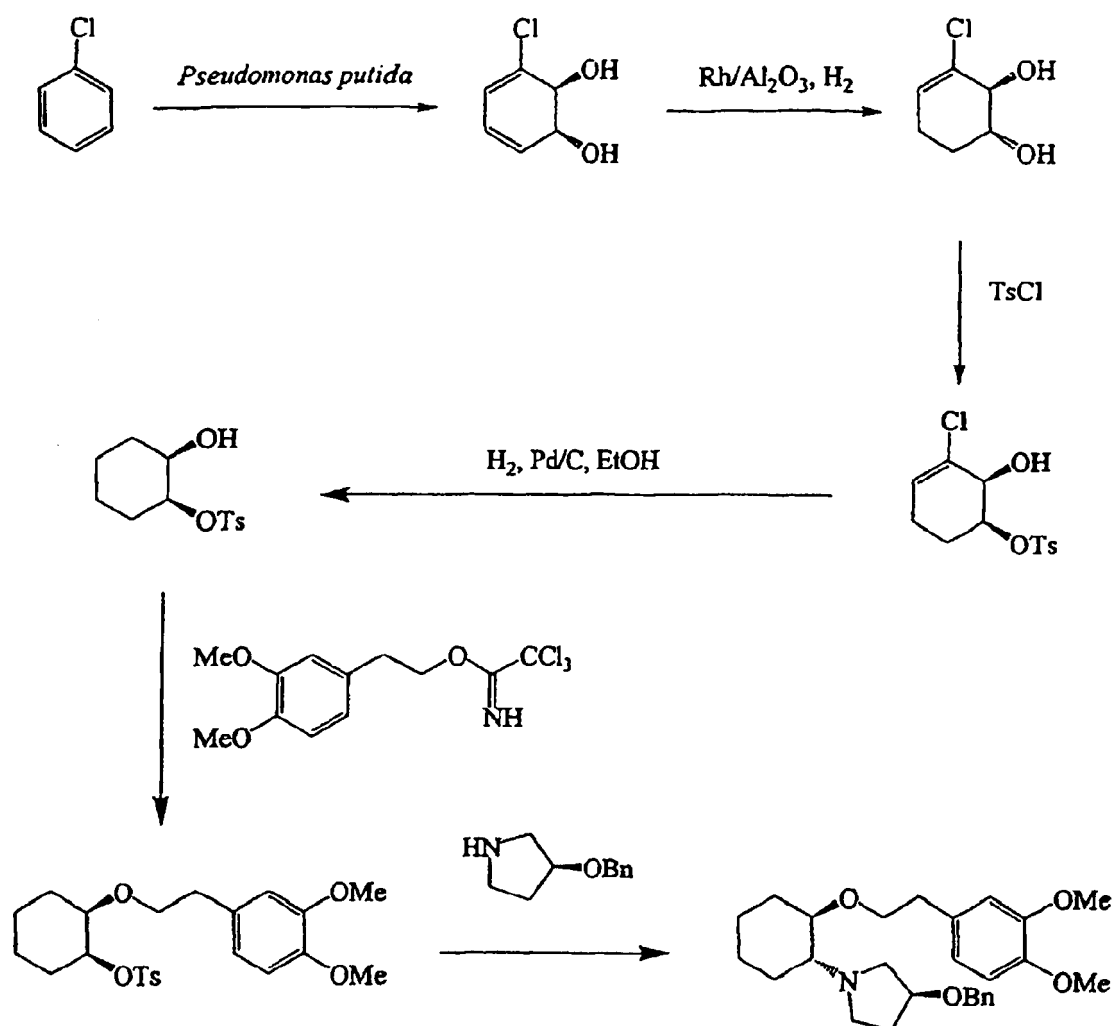


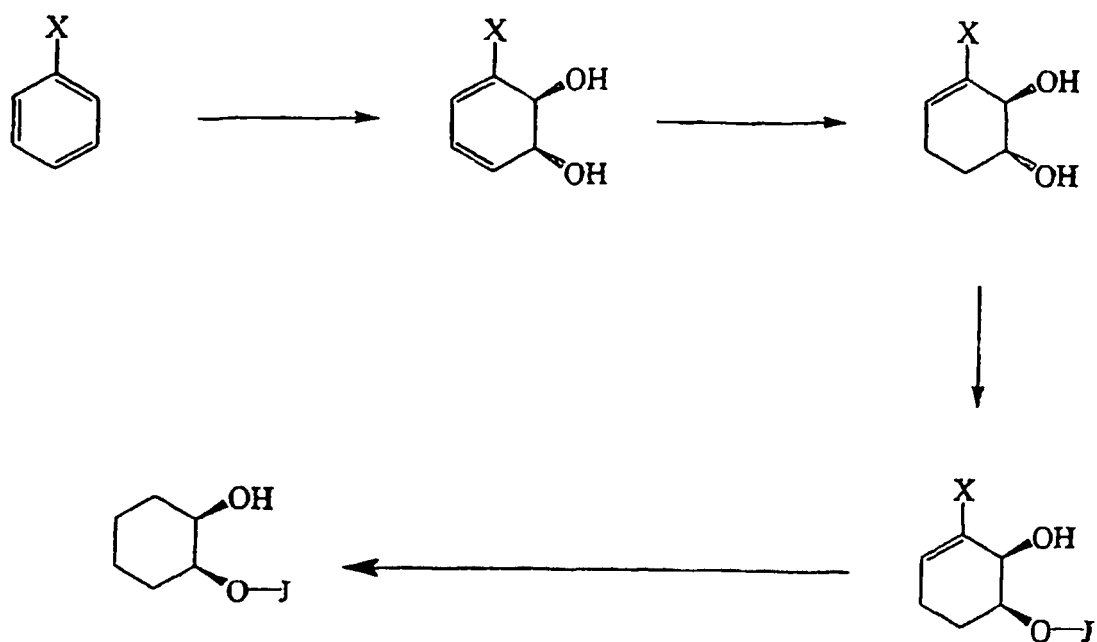
Figura 41

Figura 42

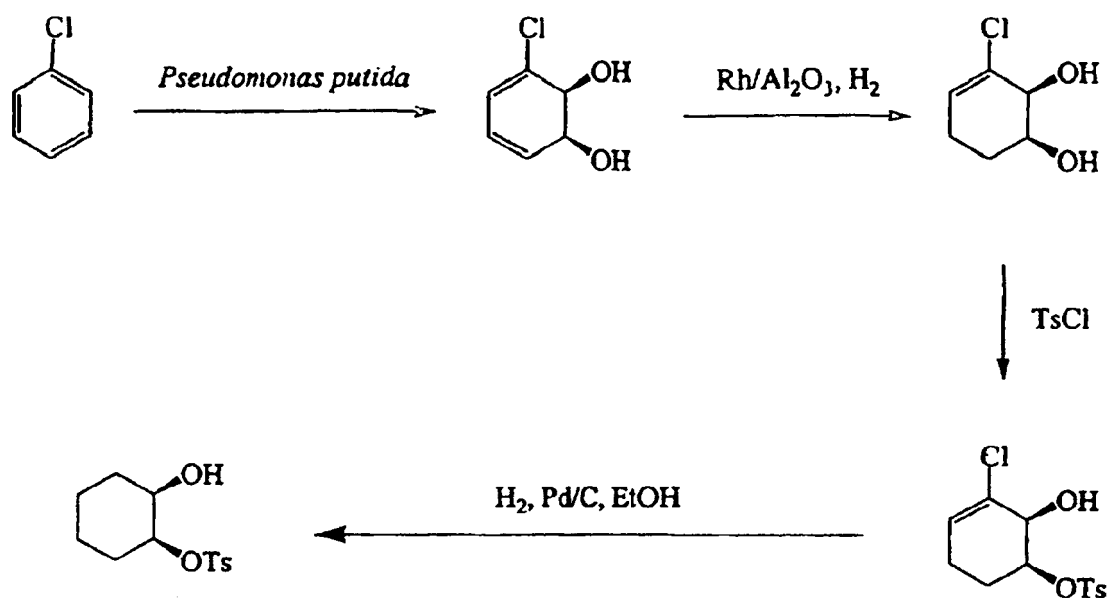


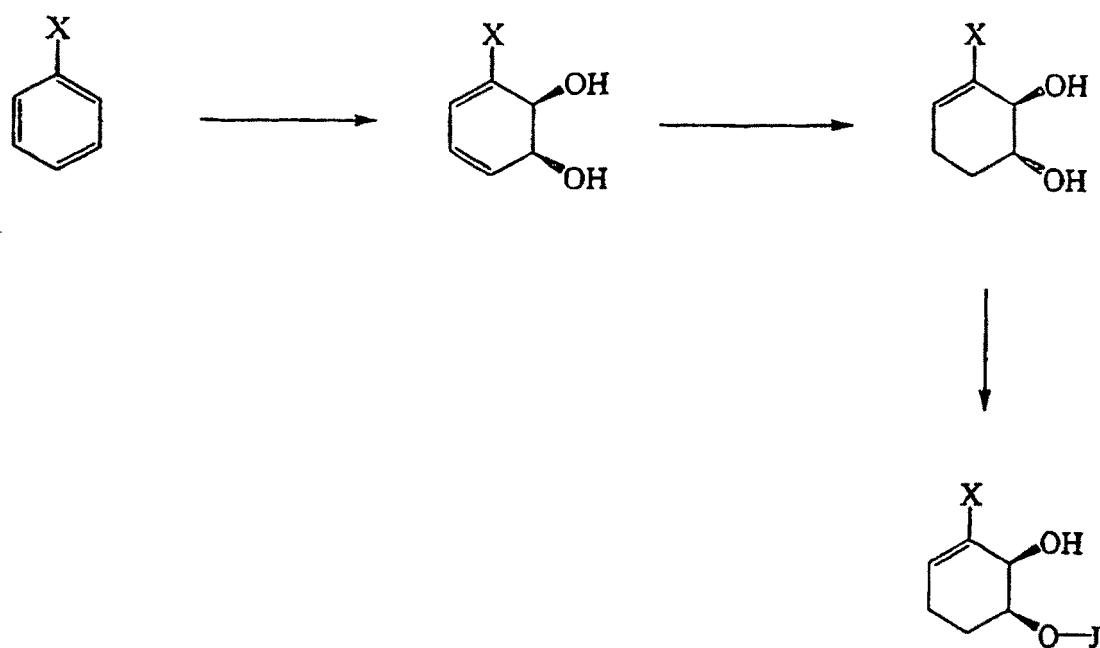
Figura 43

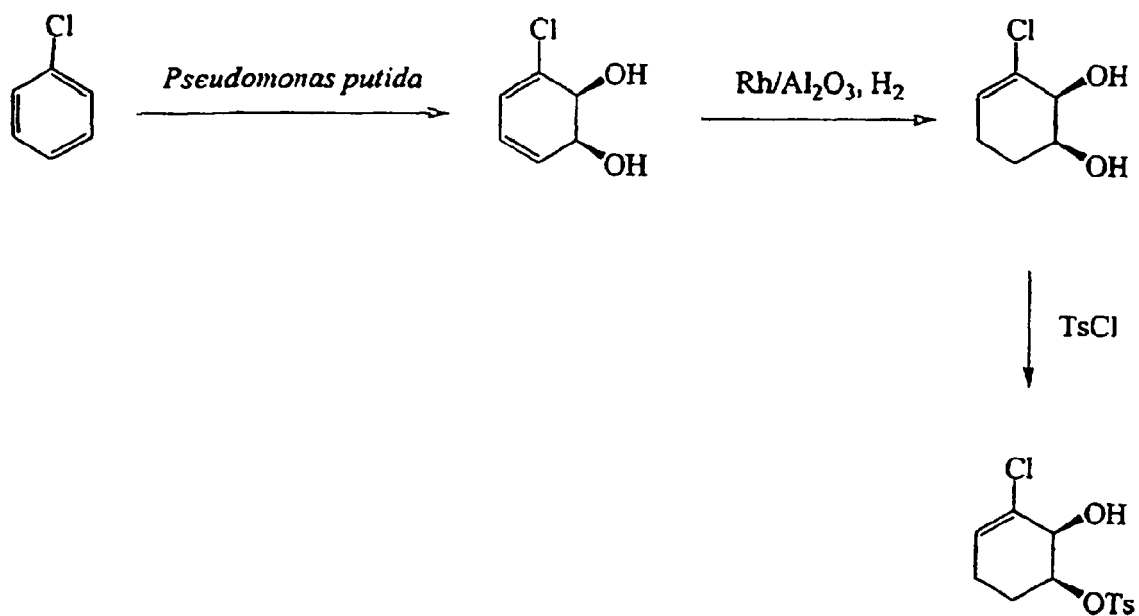
Figura 44

Figura 45

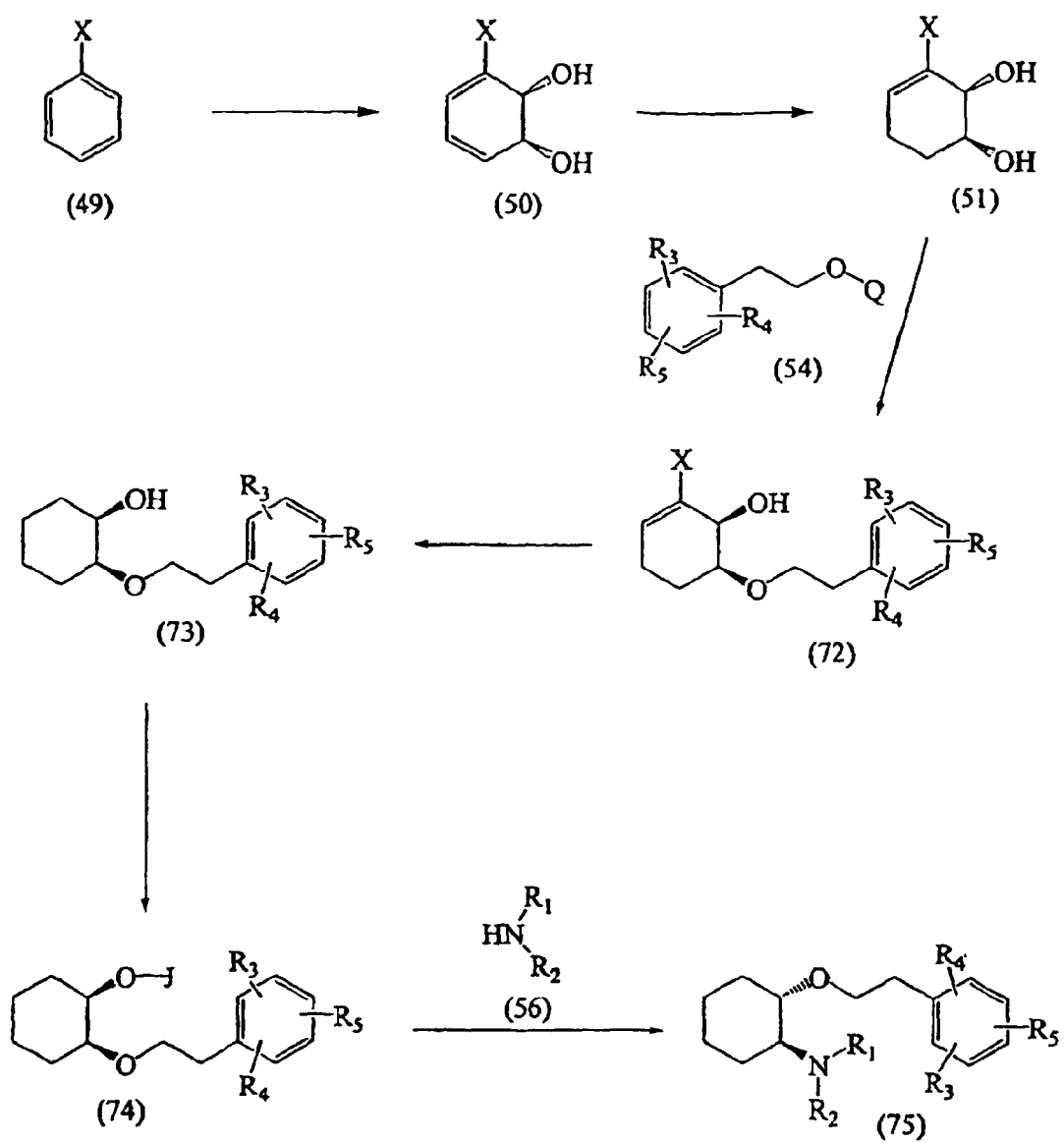


Figura 46

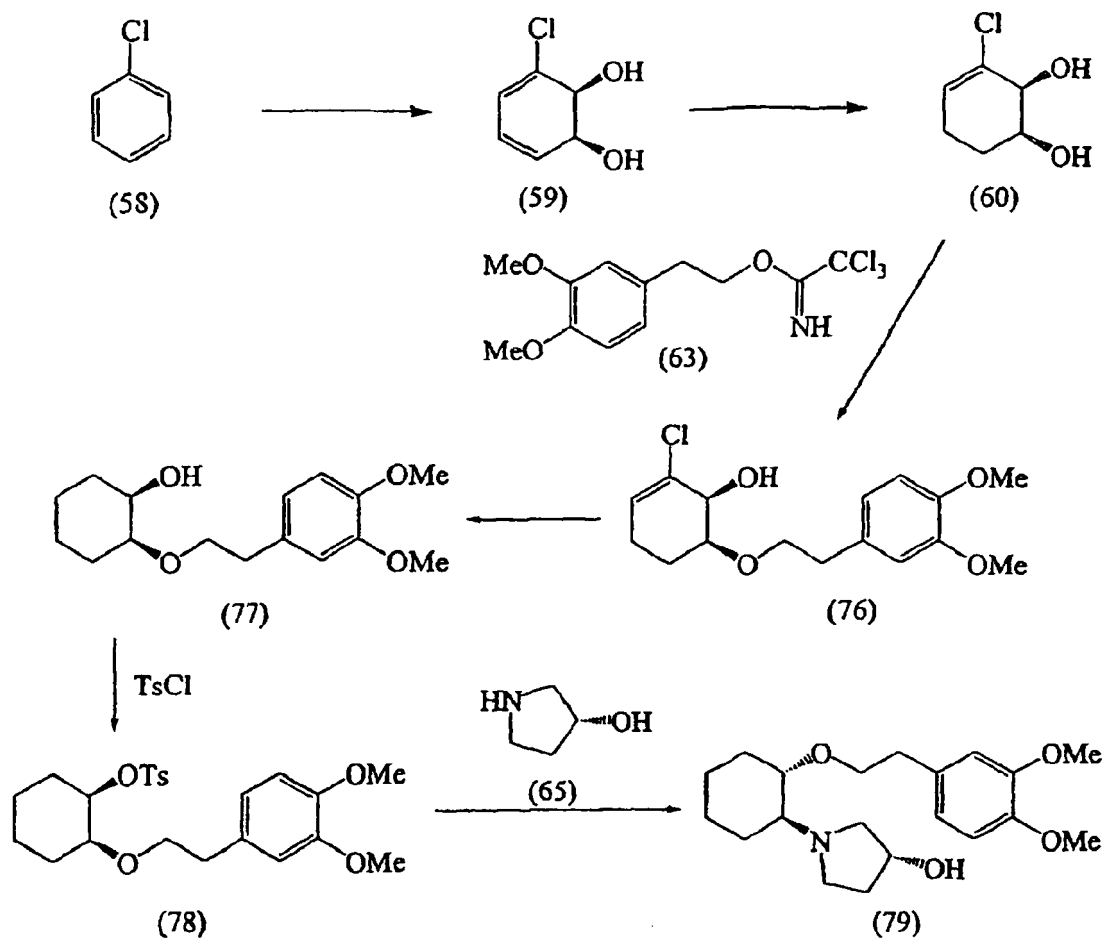


Figura 47

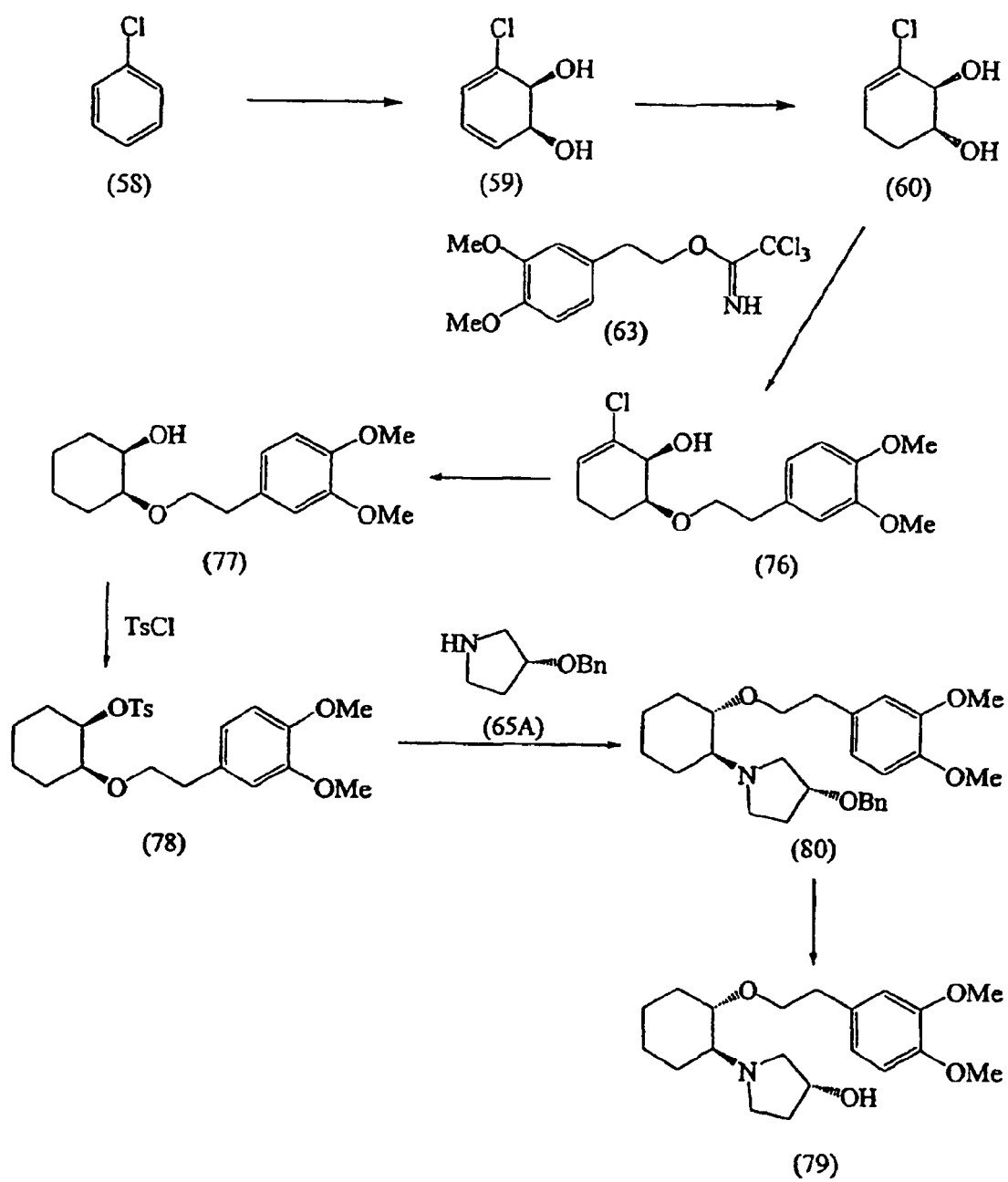


Figura 48

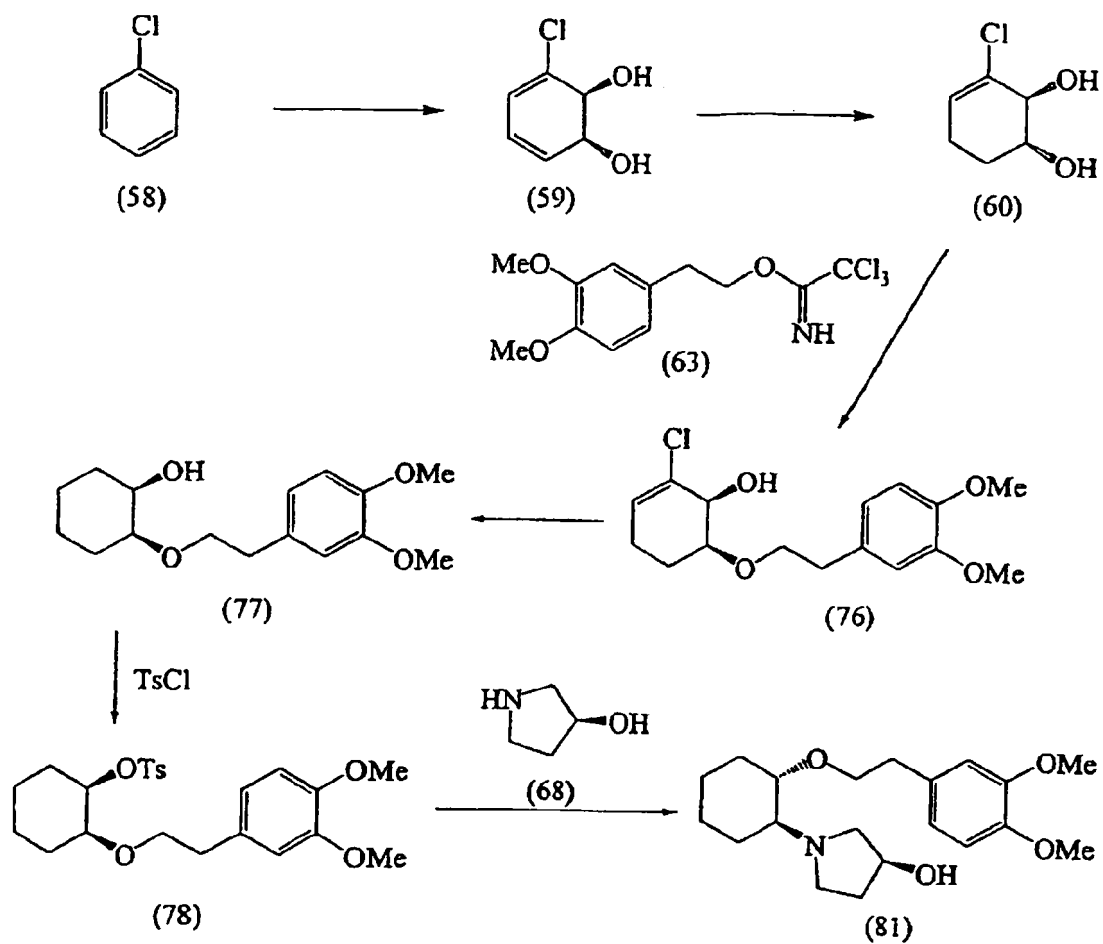


Figura 49

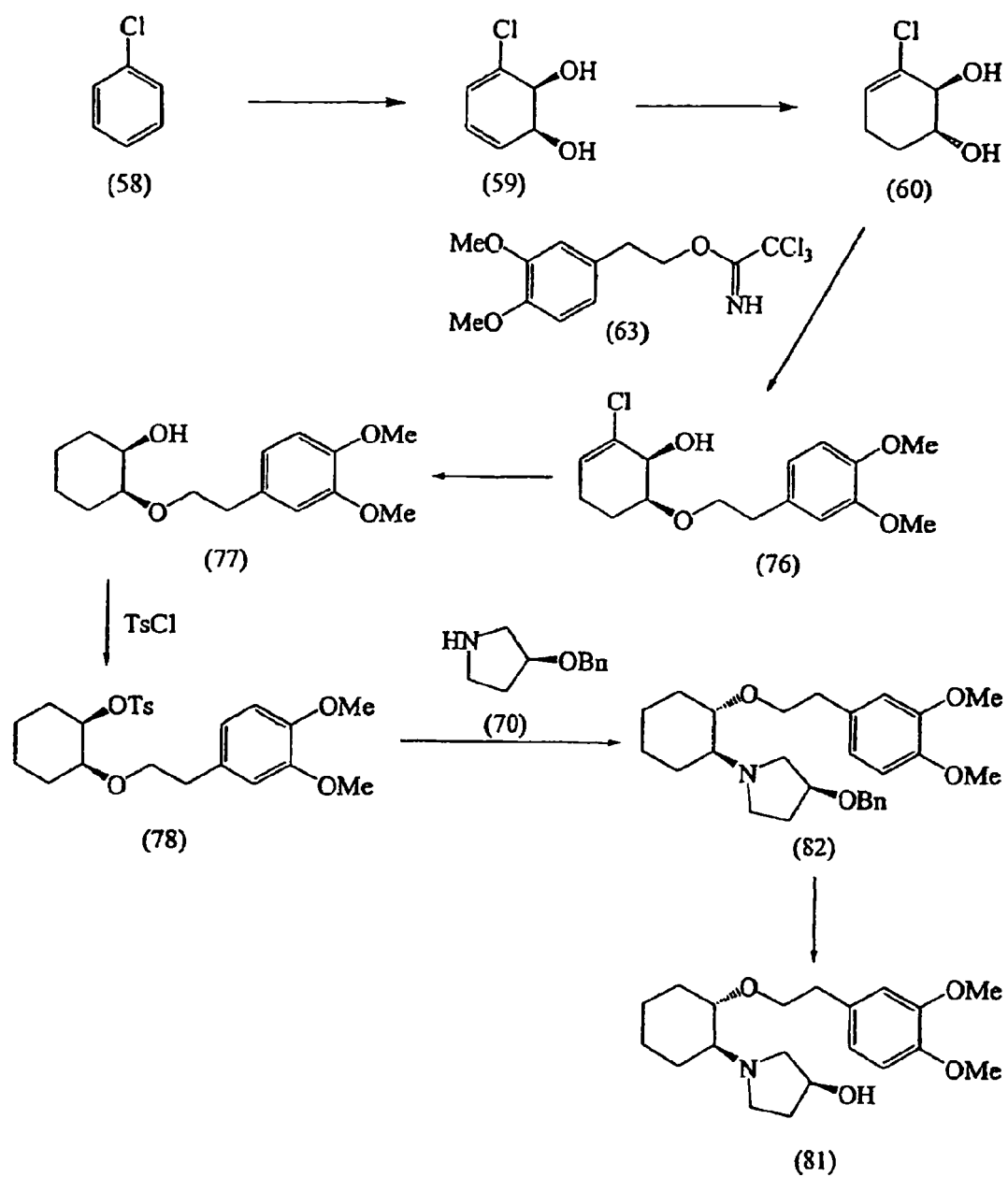


Figura 50

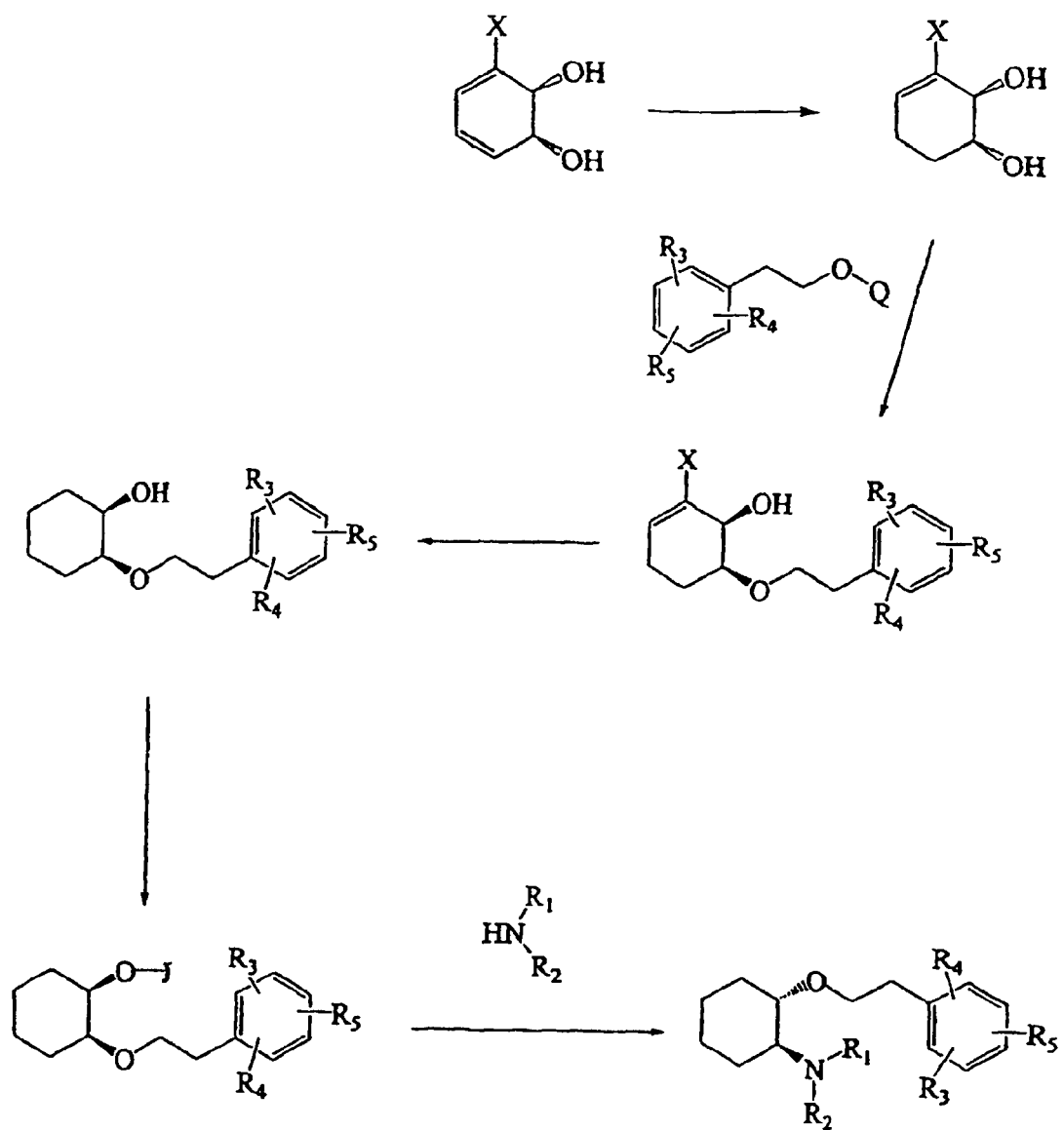


Figura 51

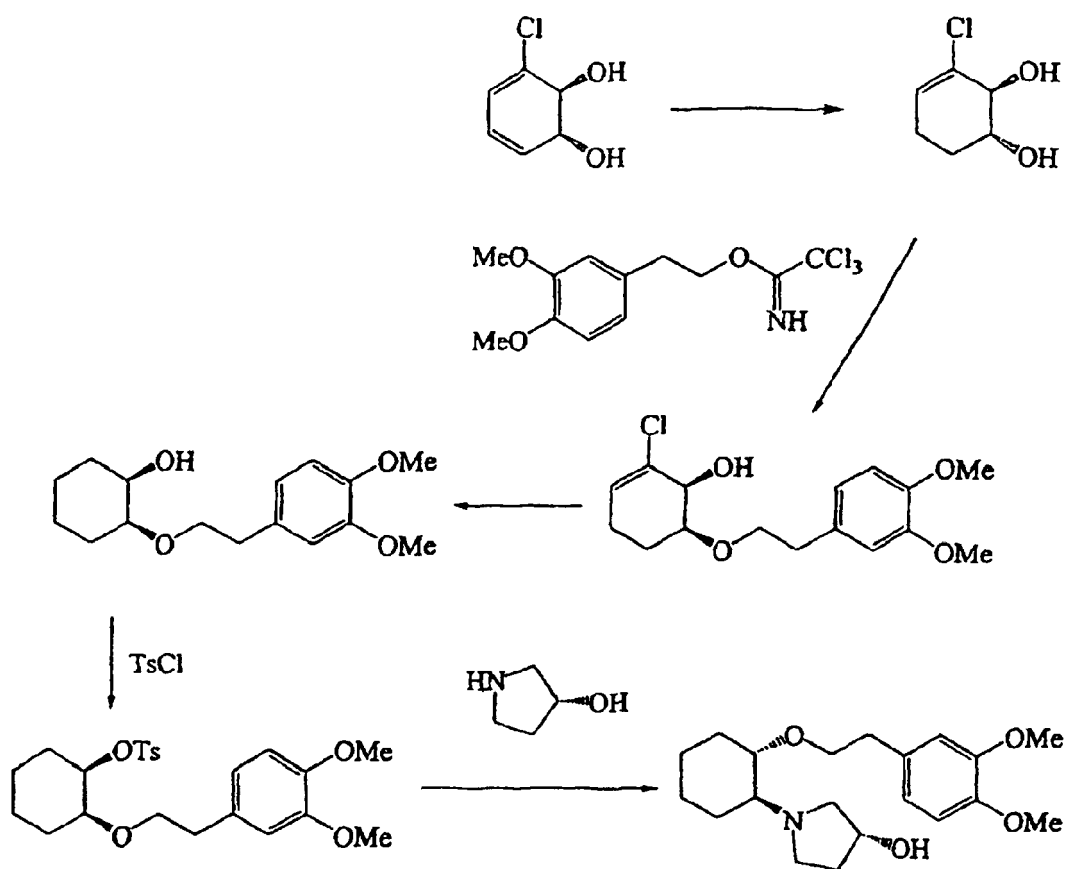


Figura 52

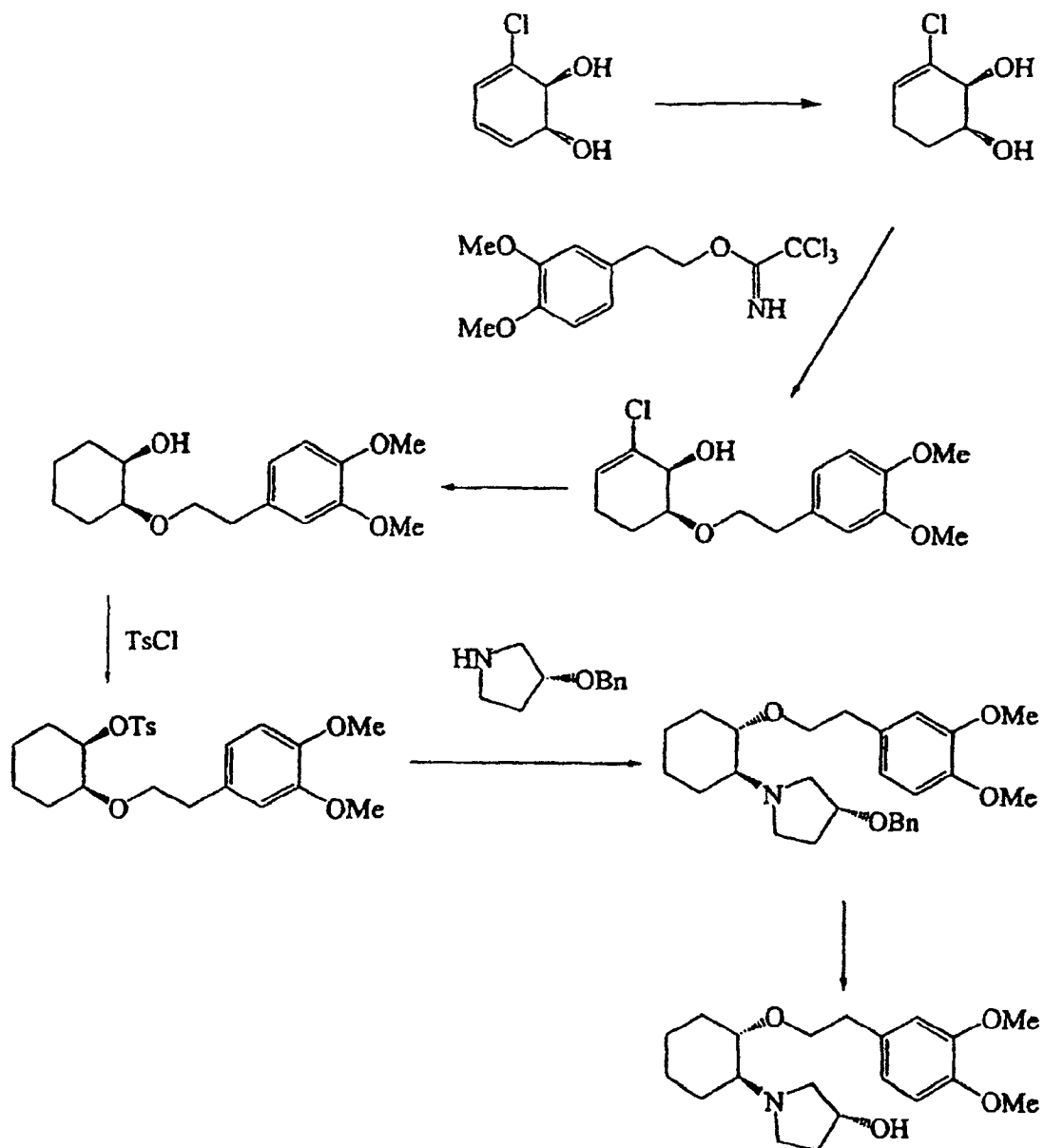


Figura 53

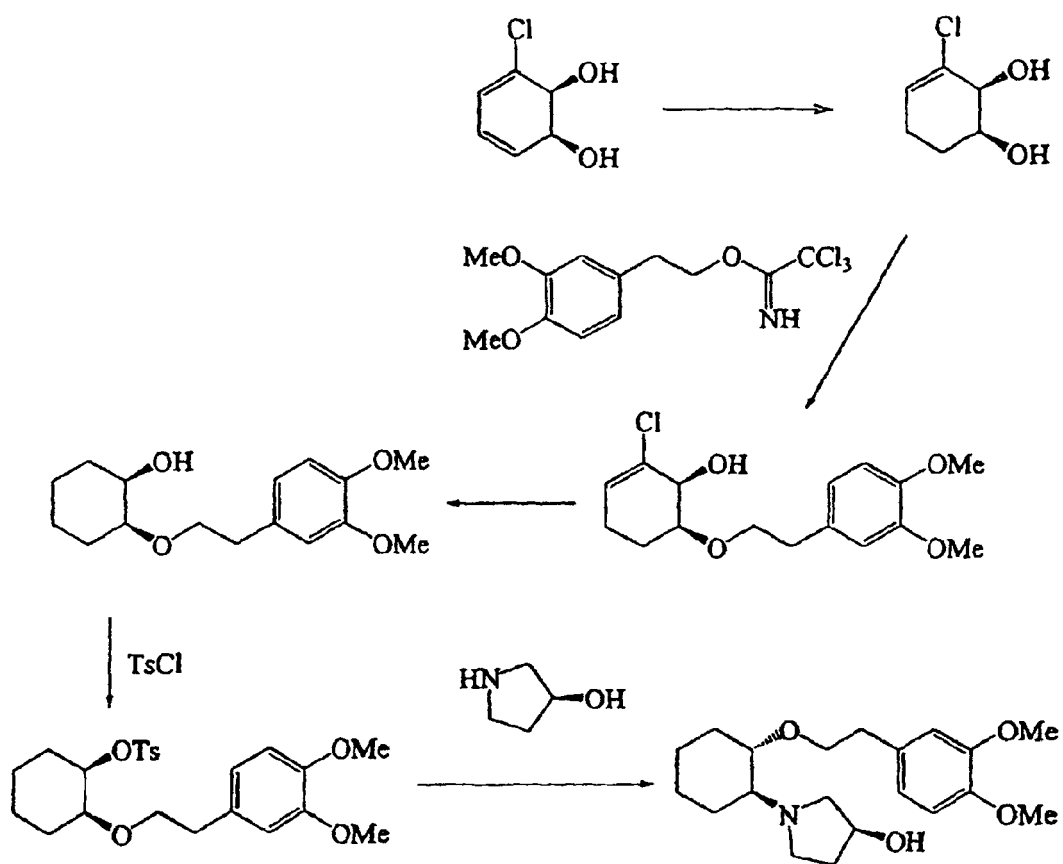


Figura 54

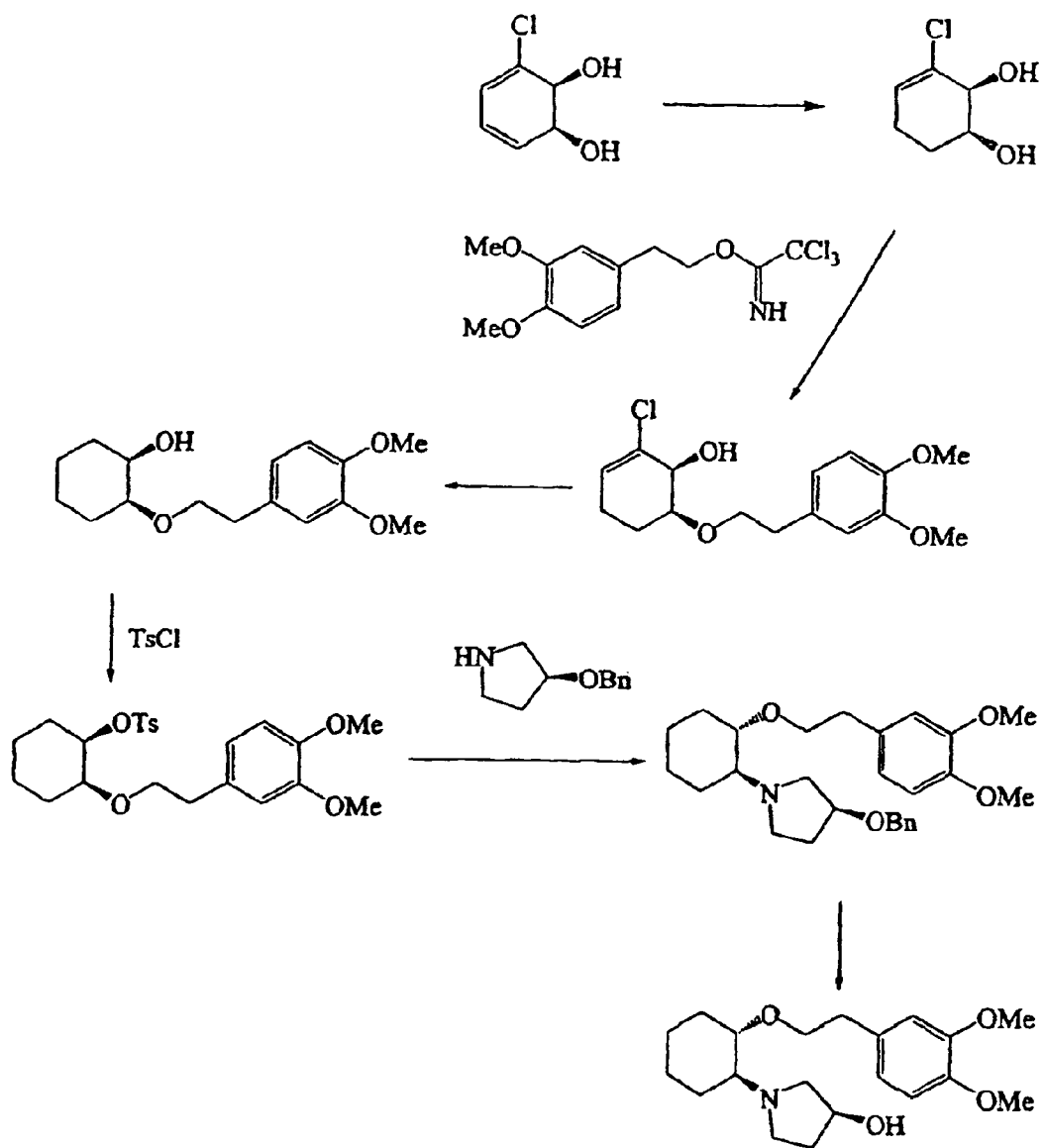


Figura 55

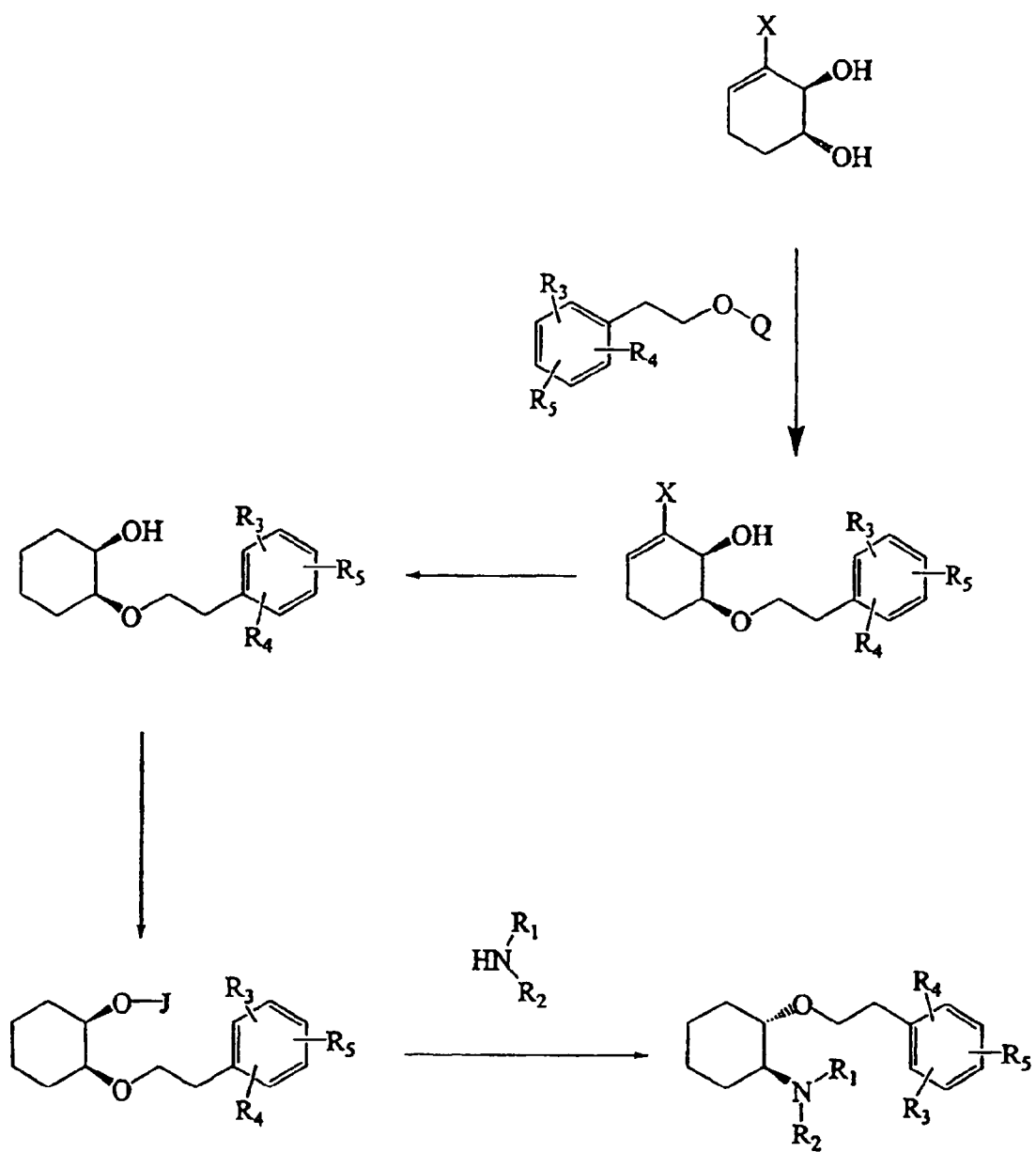


Figura 56

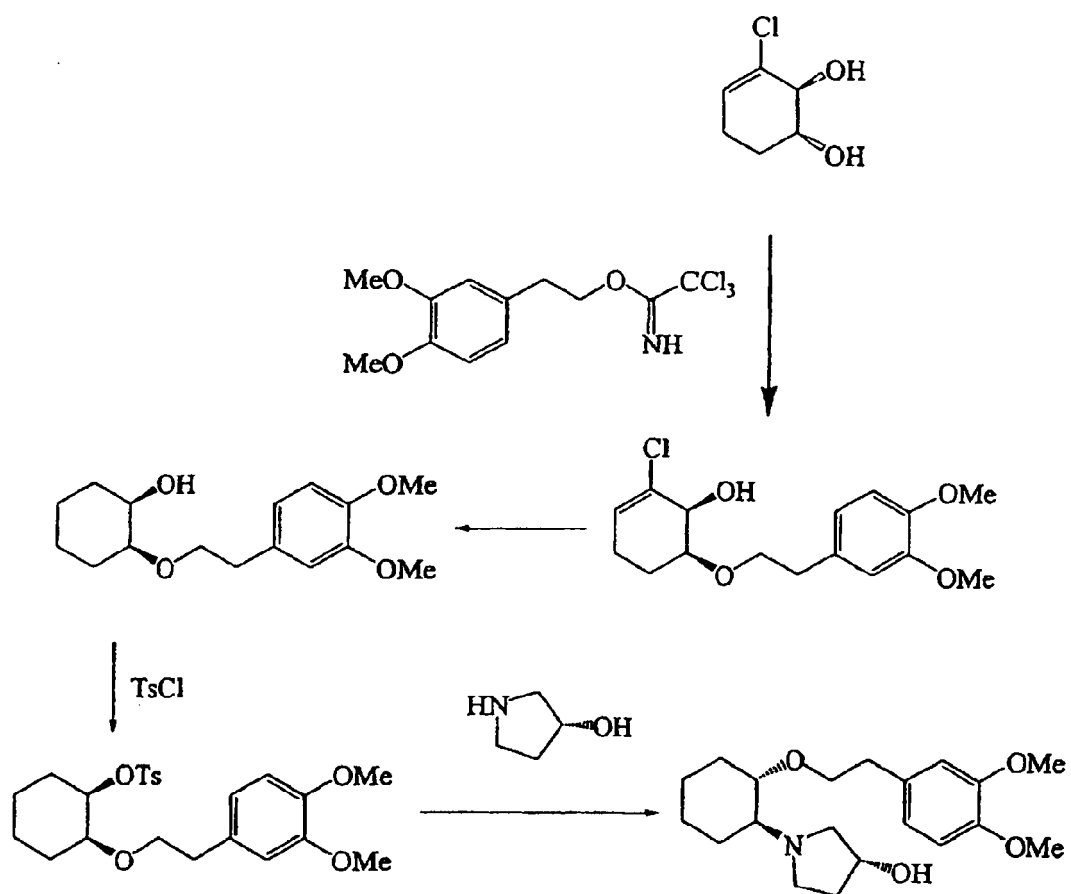


Figura 57

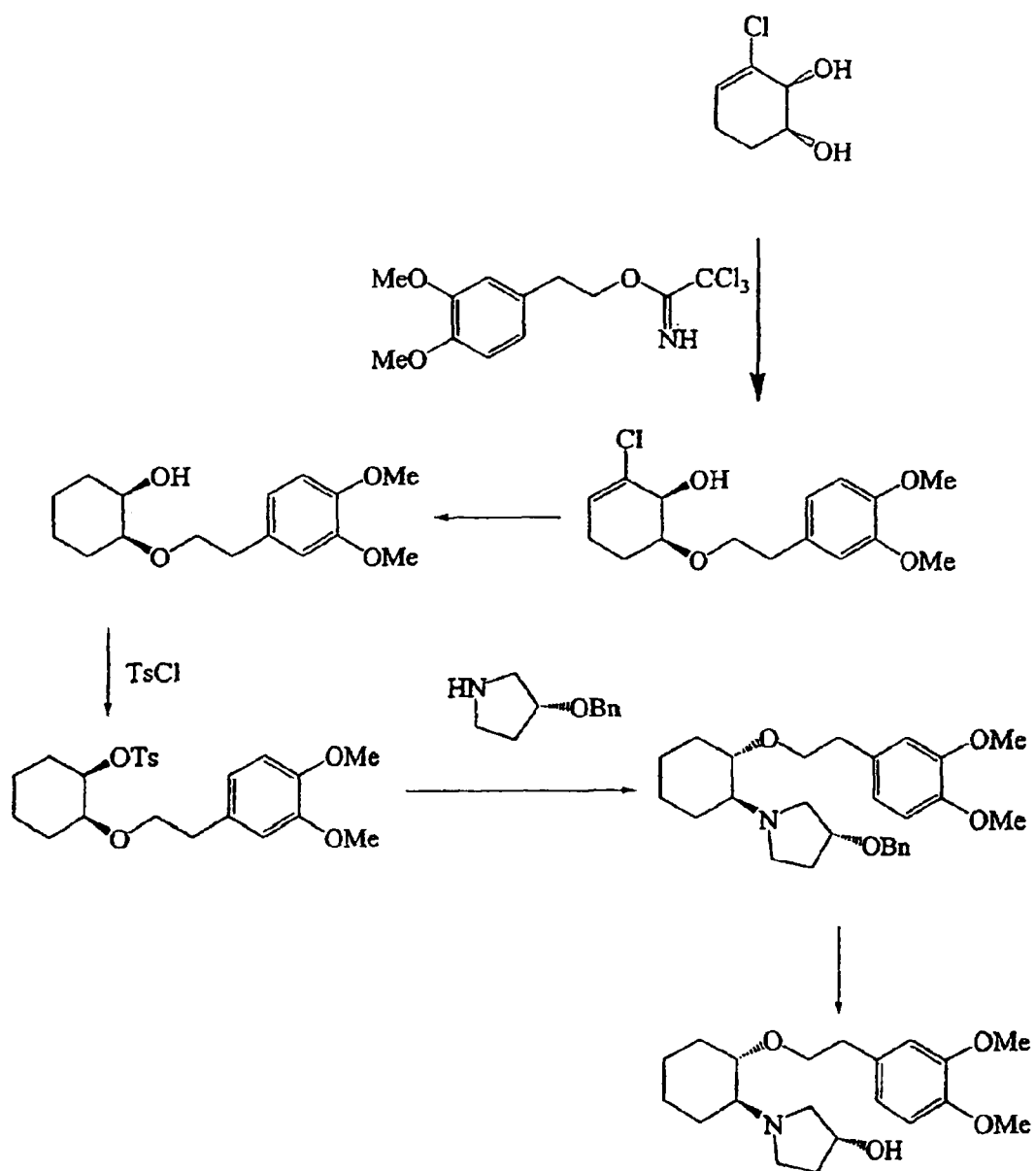


Figura 58

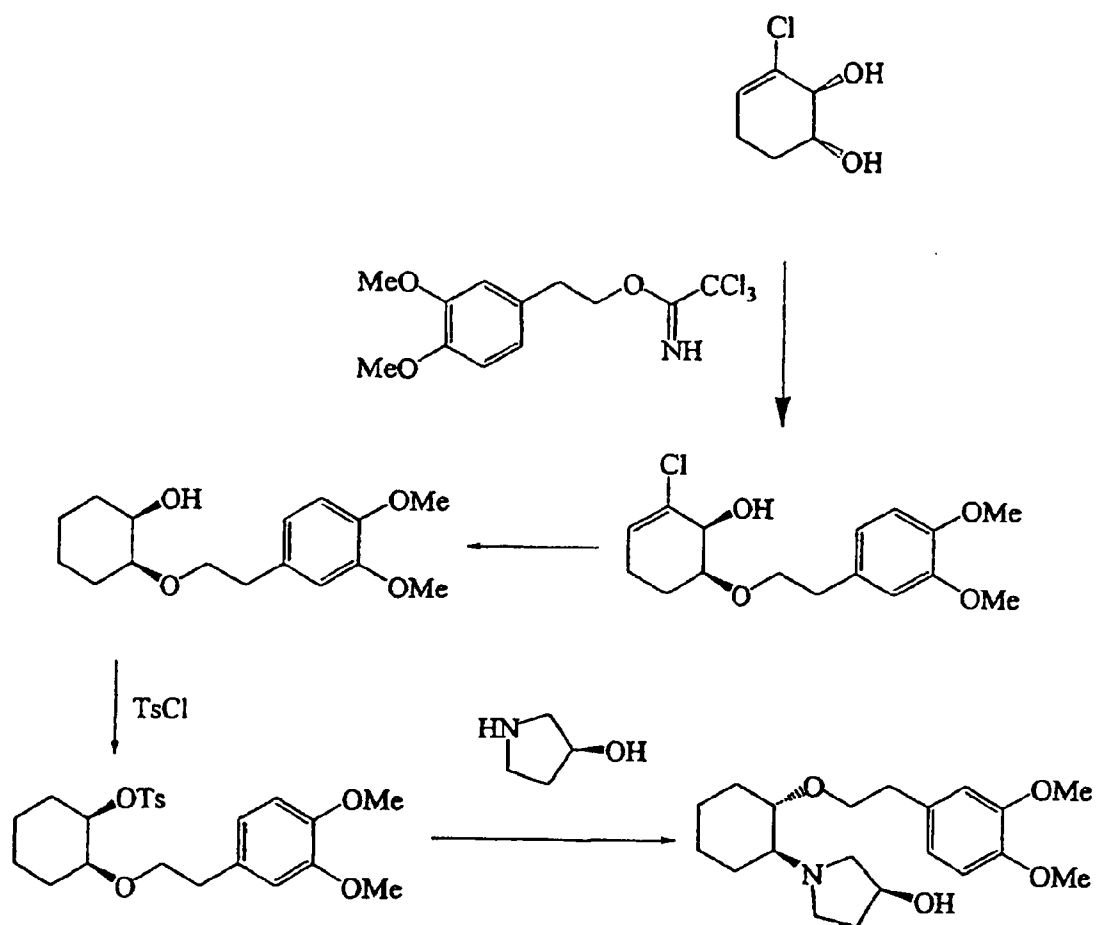


Figura 59

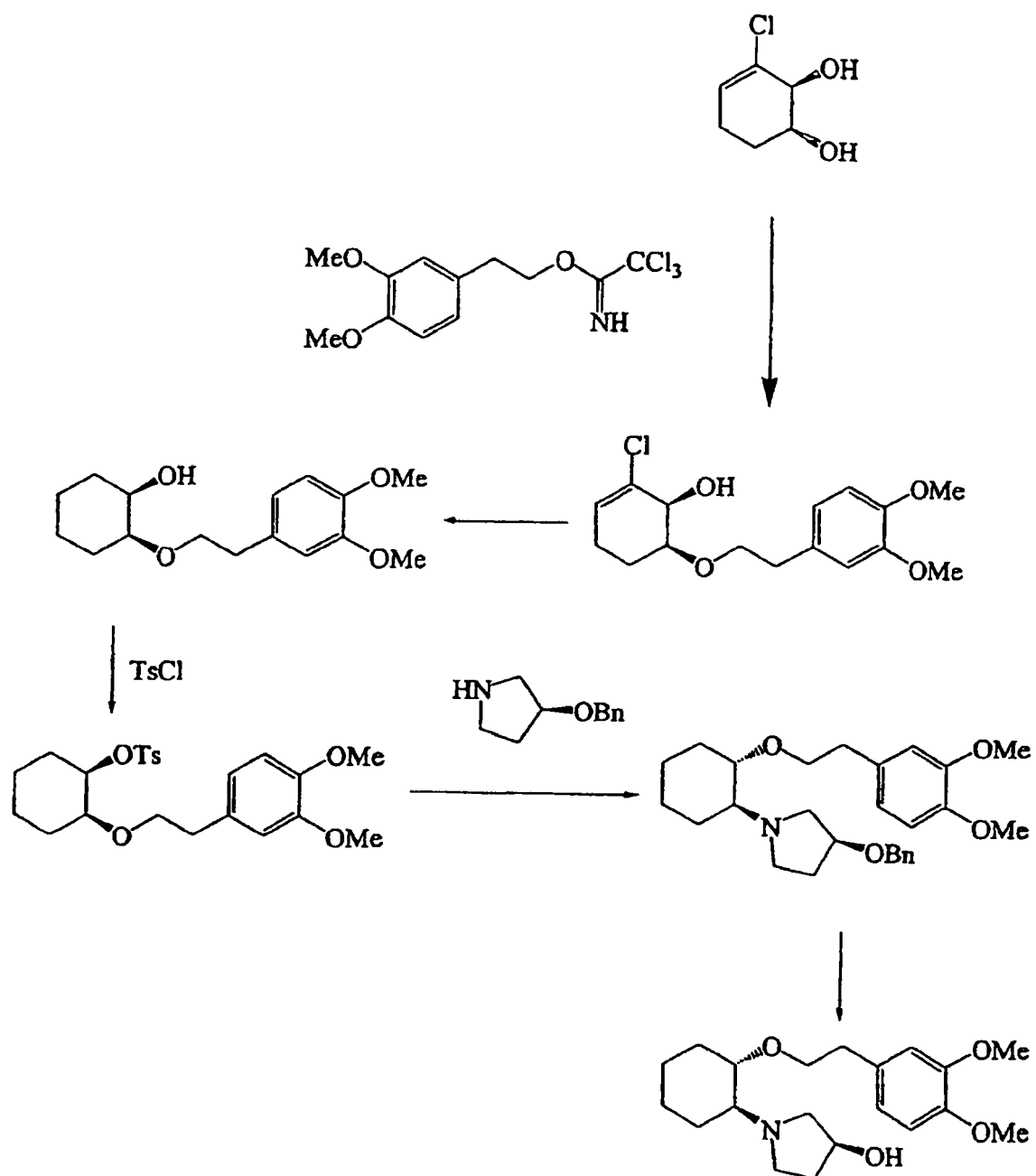


Figura 60

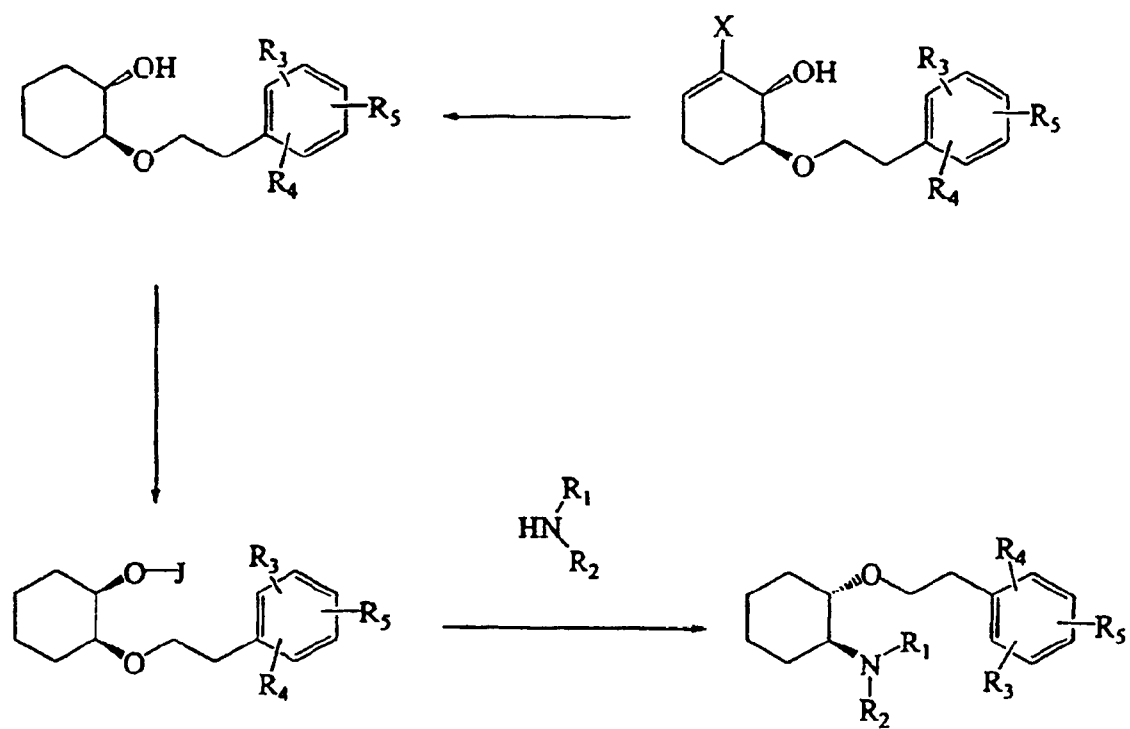


Figura 61

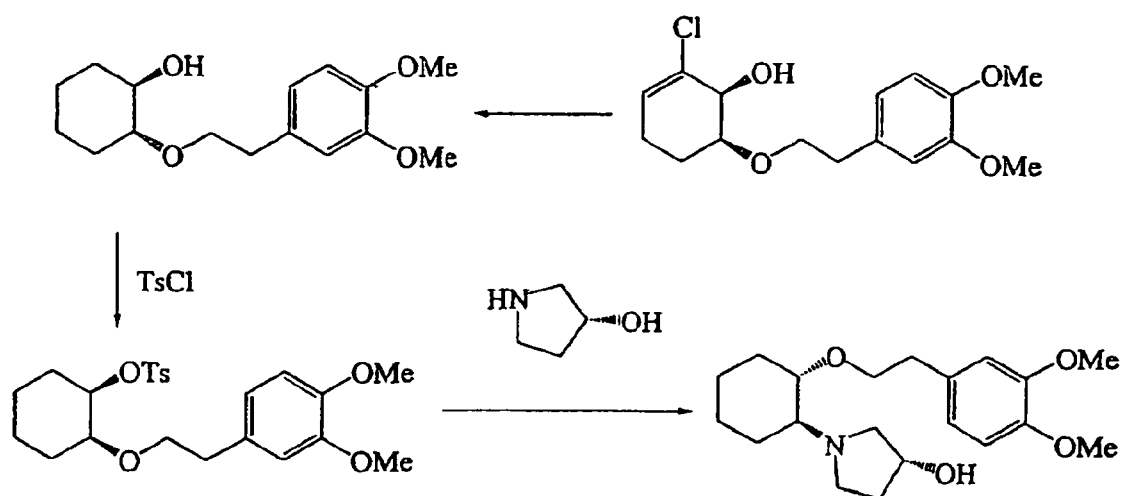


Figura 62

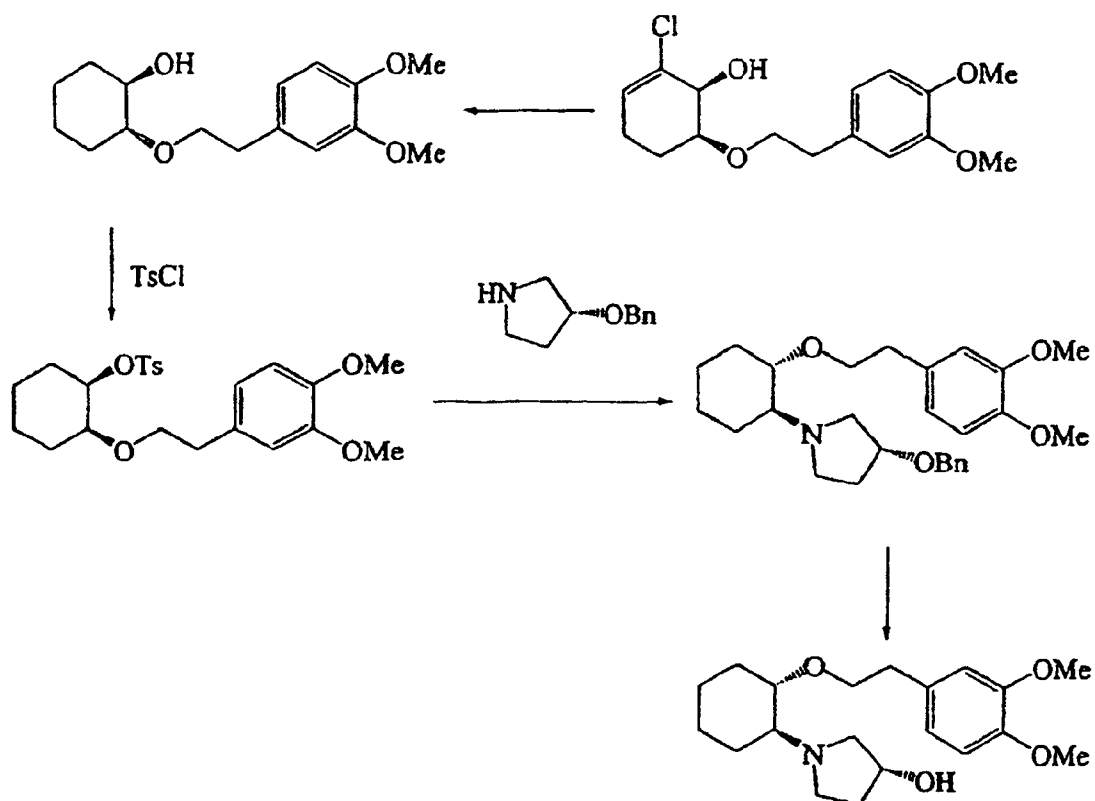


Figura 63

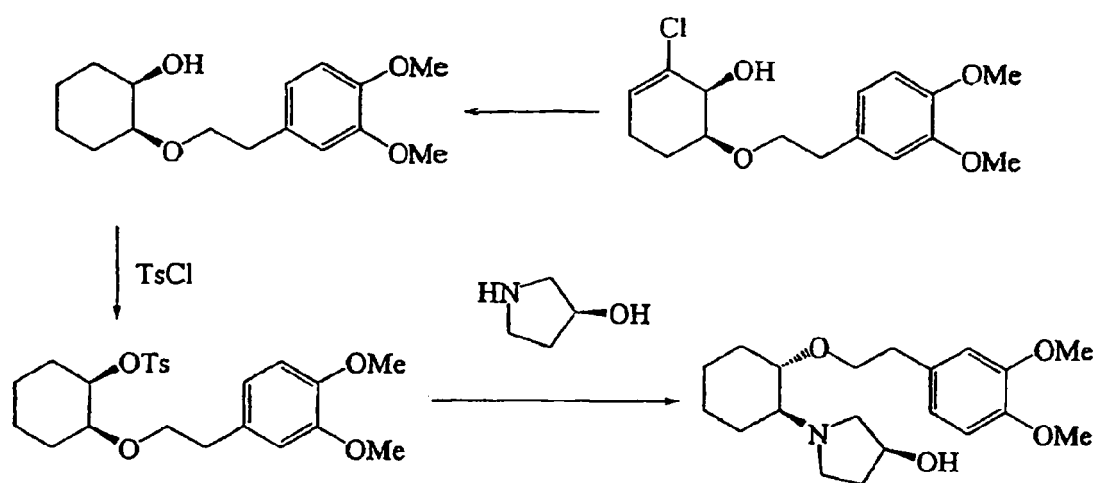


Figura 64

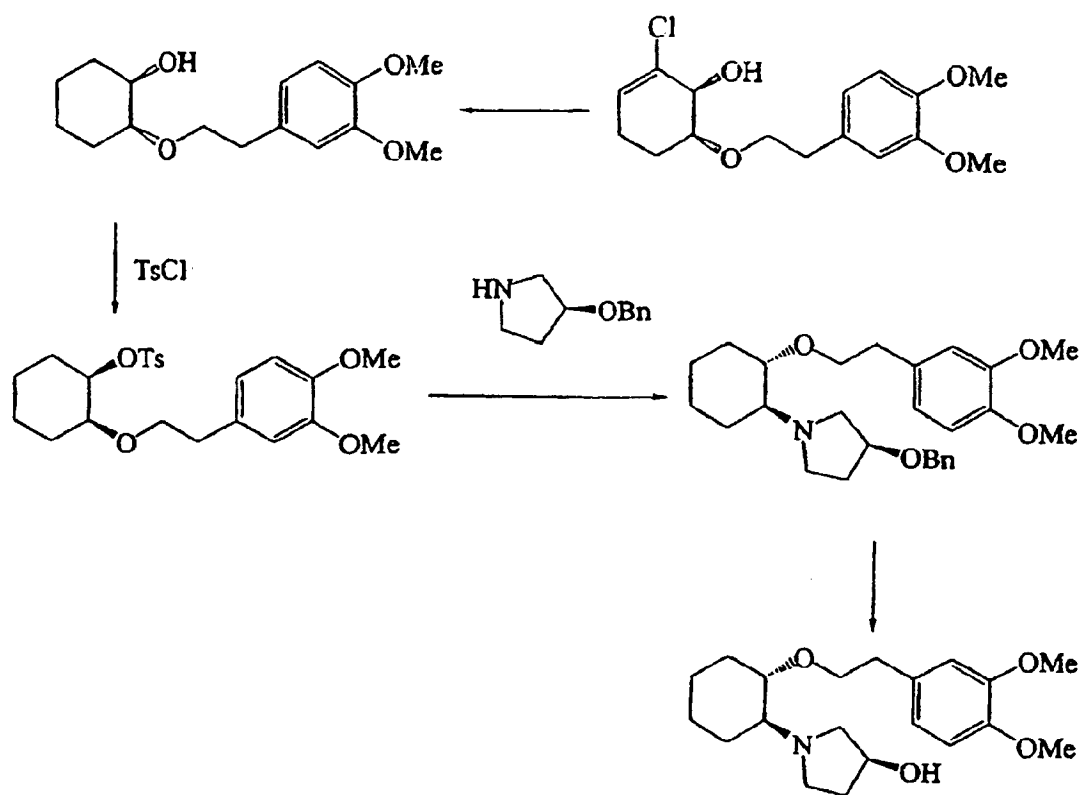


Figura 65

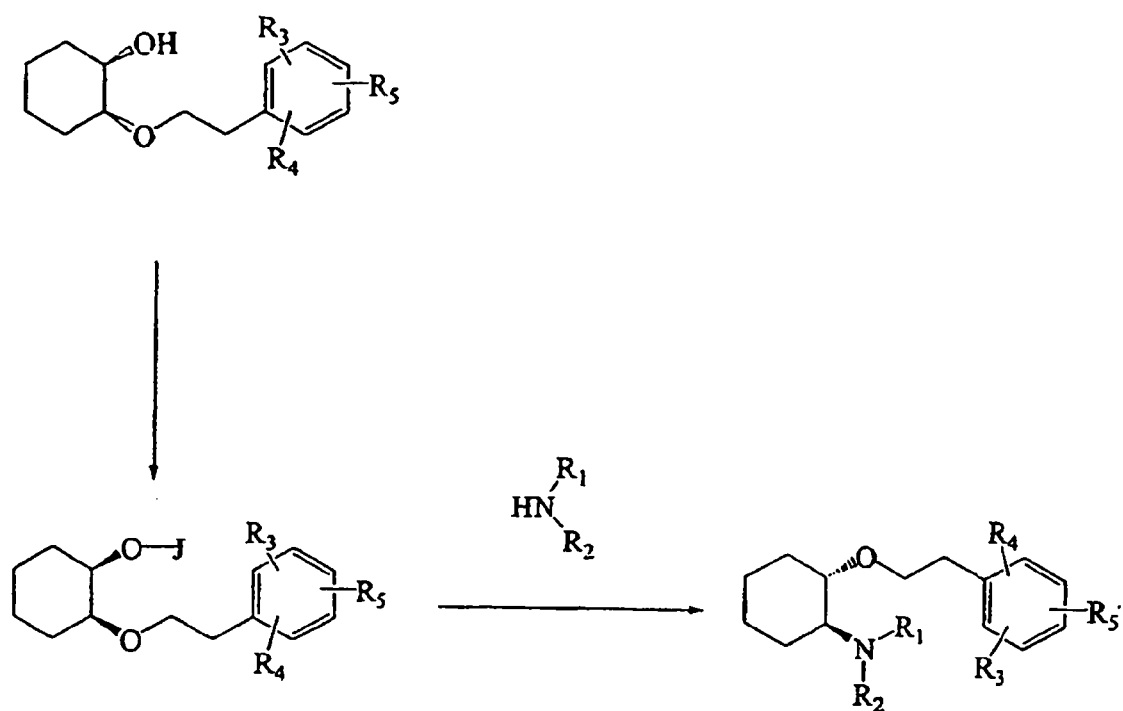


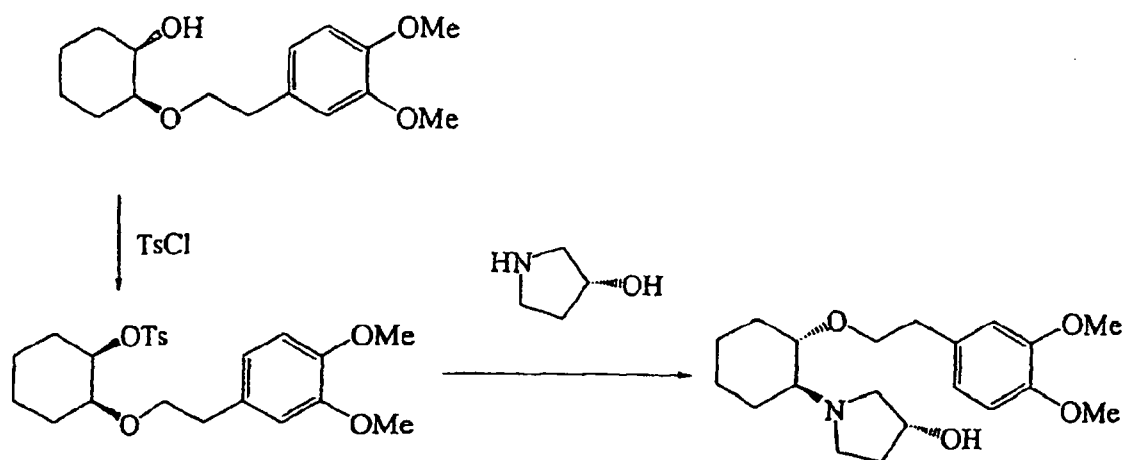
Figura 66

Figura 67

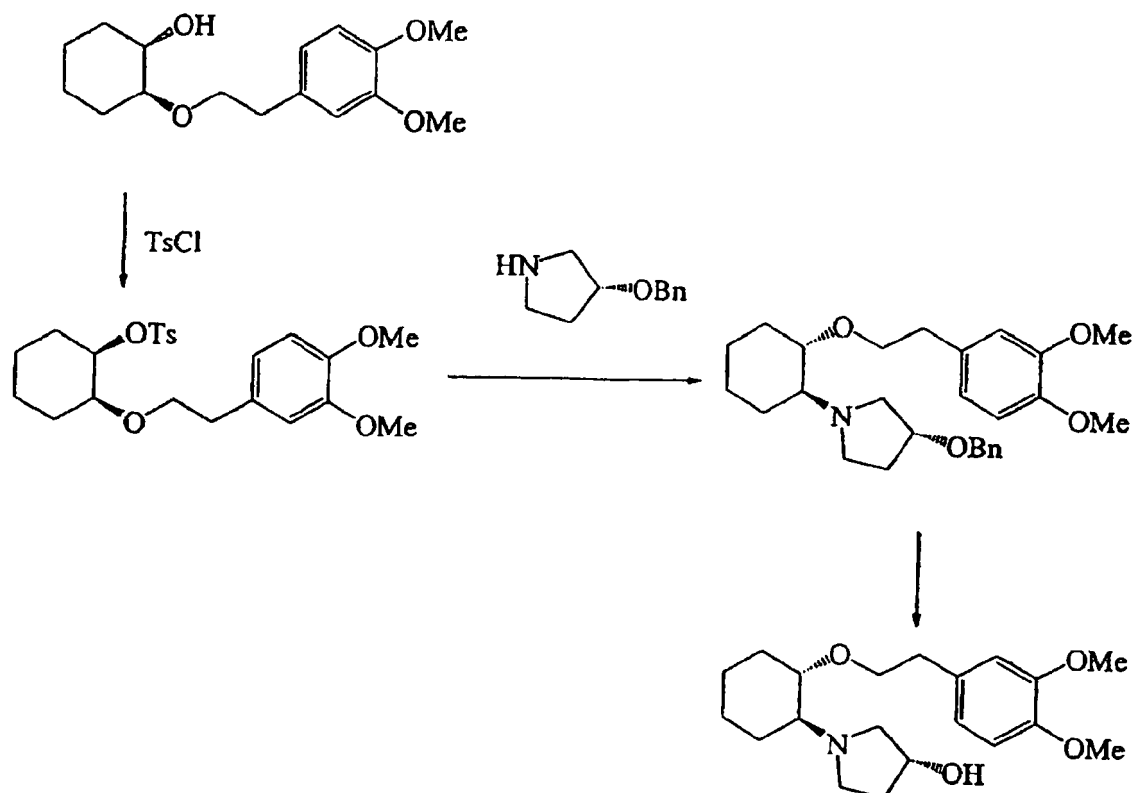


Figura 68

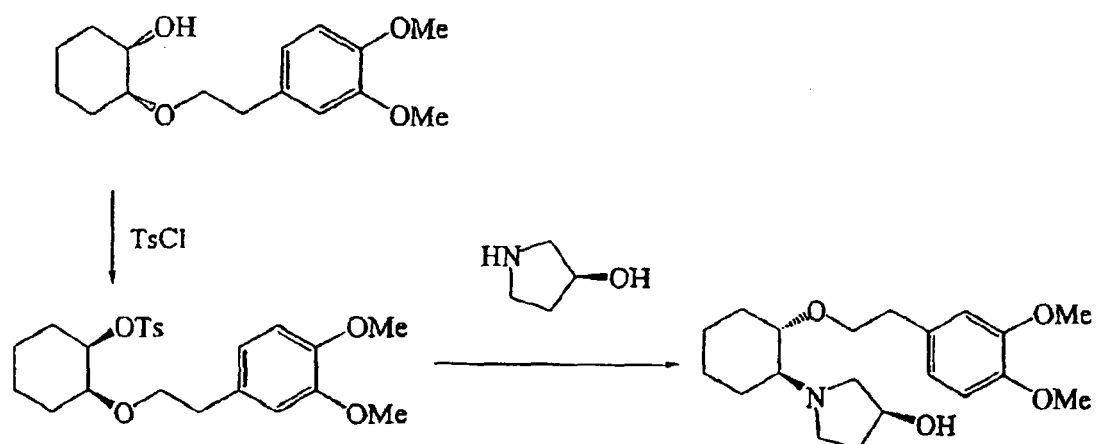


Figura 69

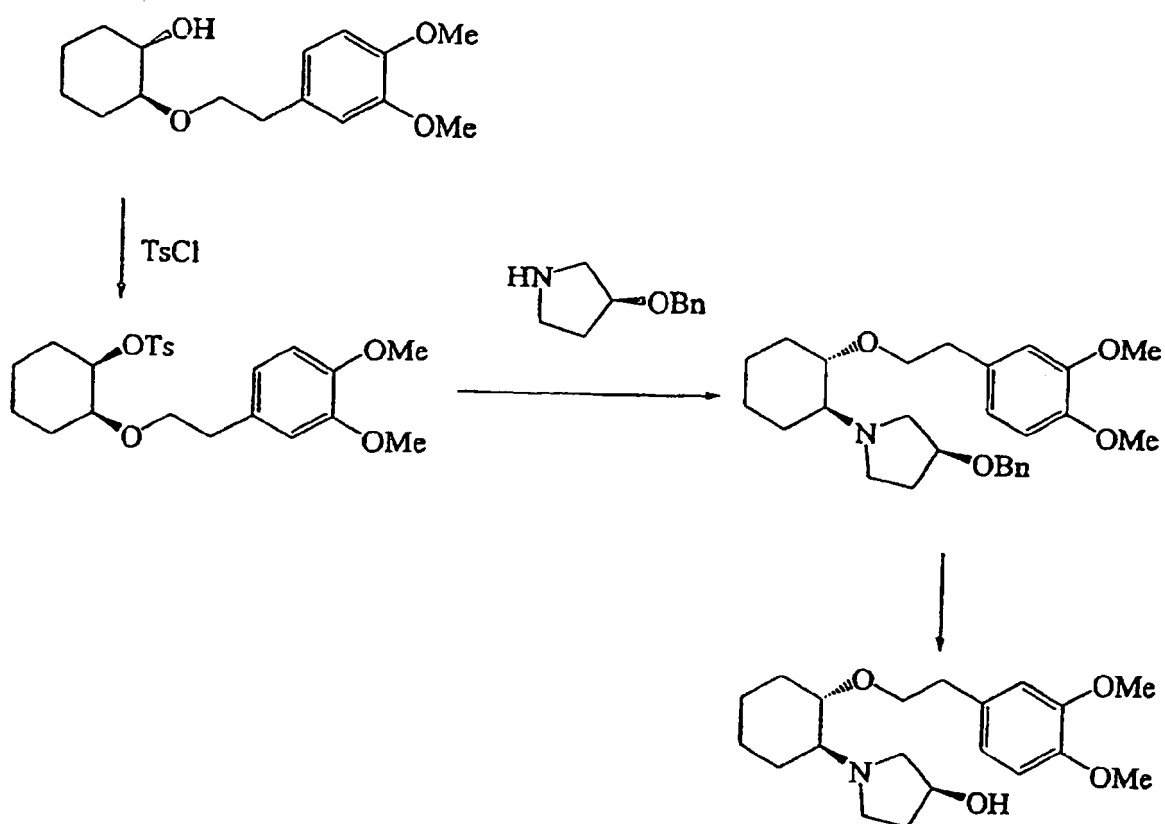


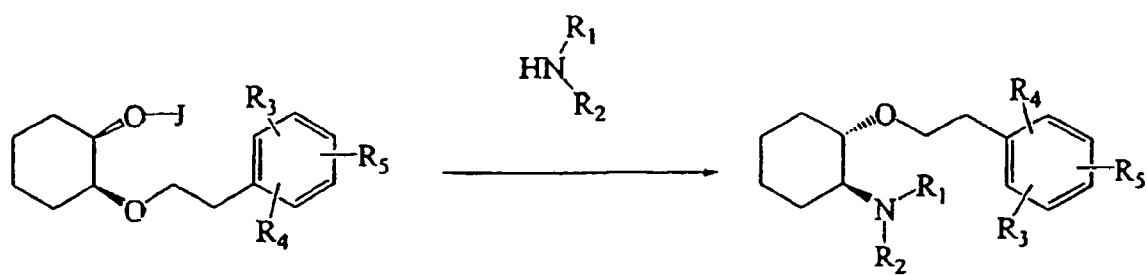
Figura 70

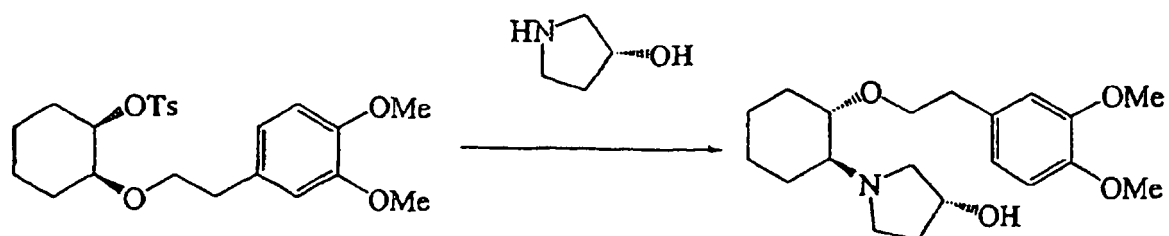
Figura 71

Figura 72

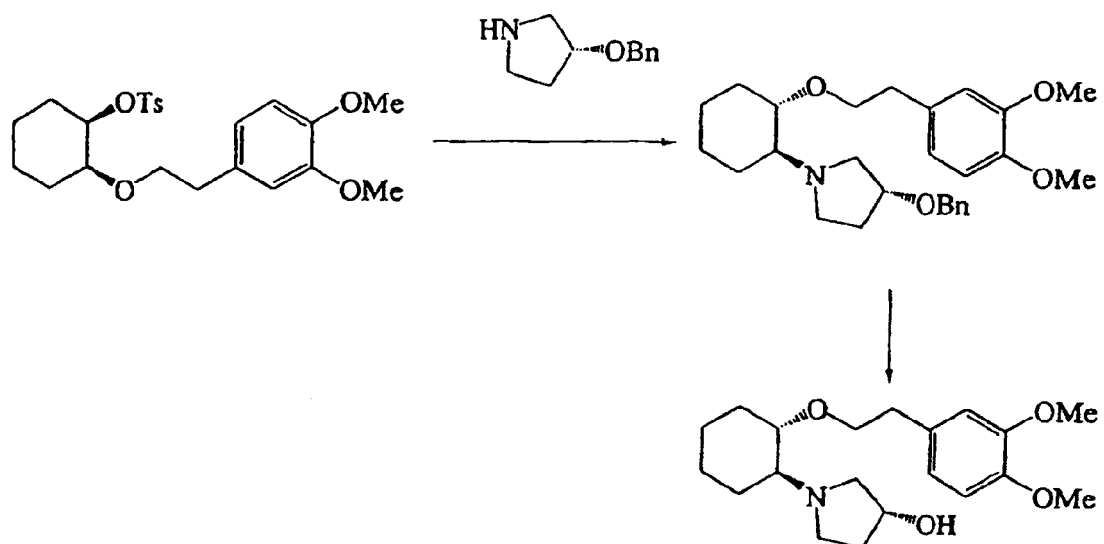


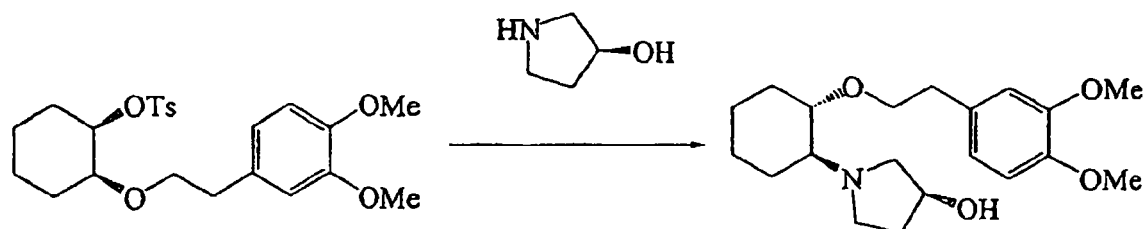
Figura 73

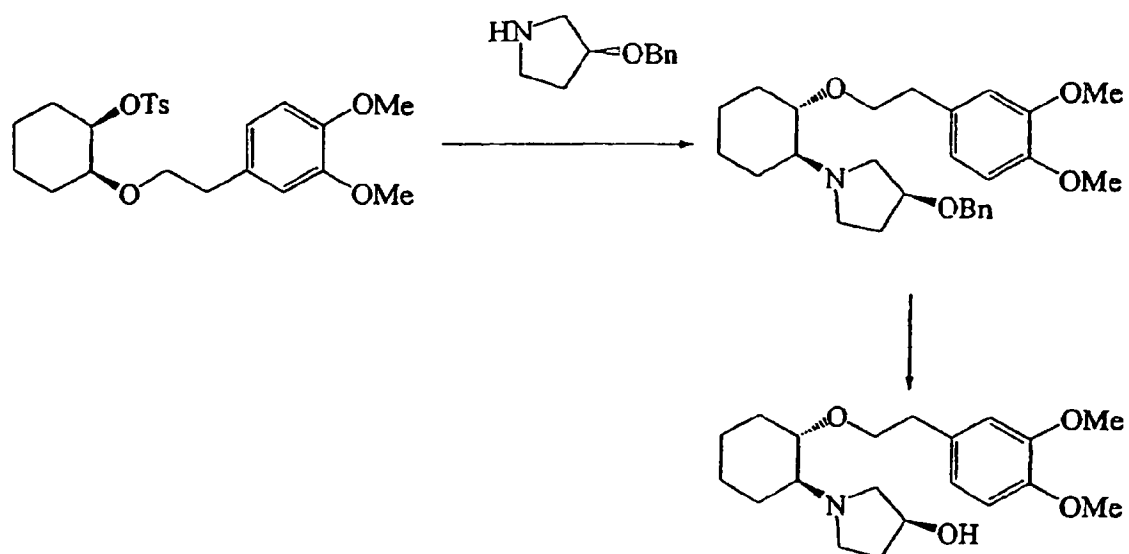
Figura 74

Figura 75

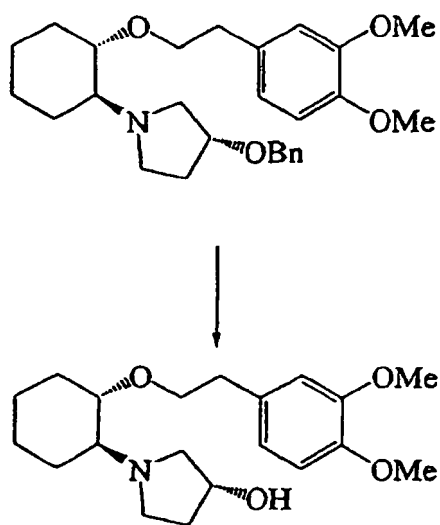


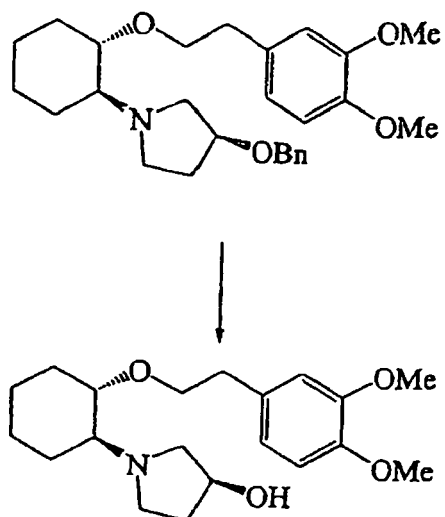
Figura 76

Figura 77

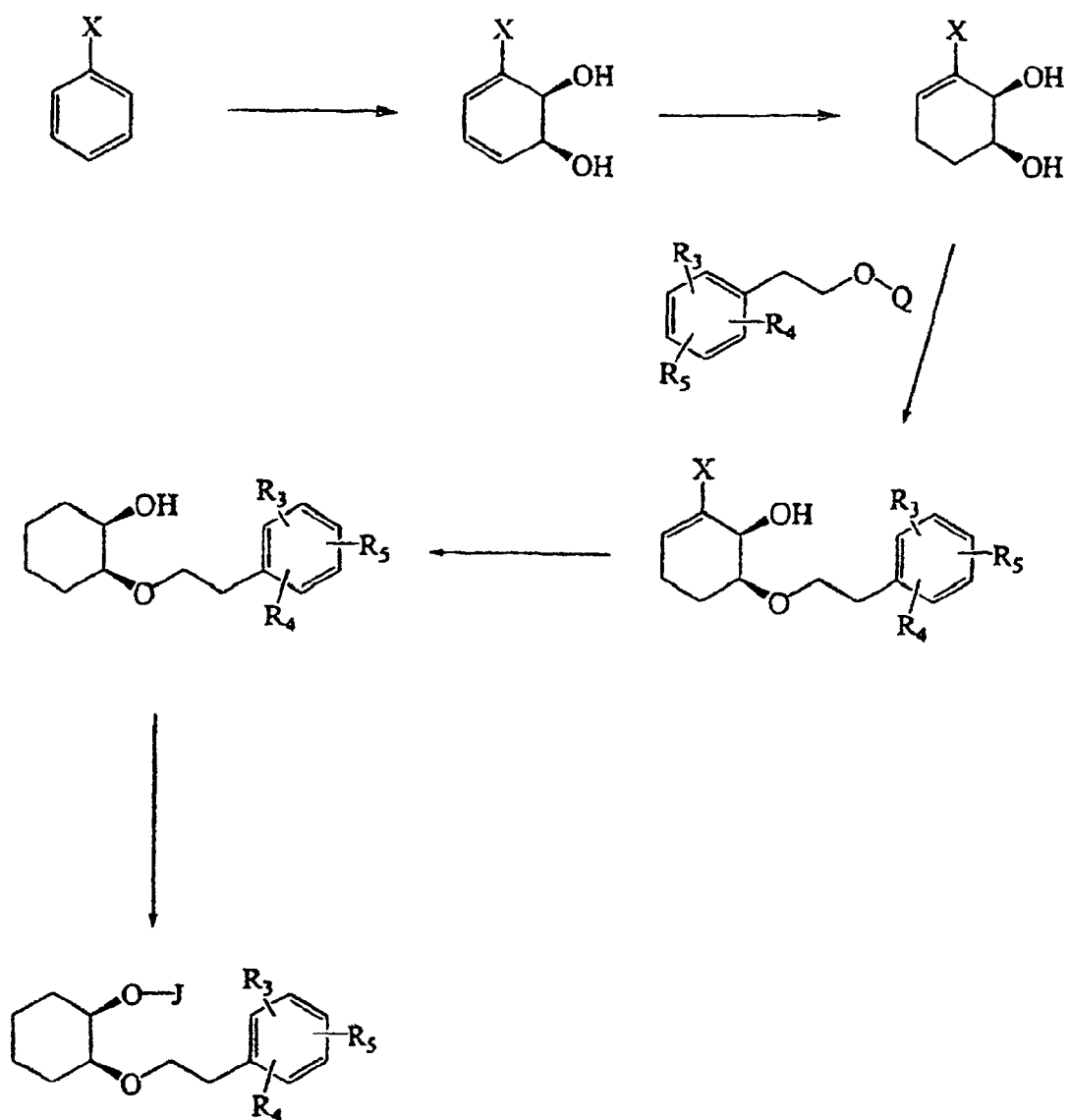


Figura 79

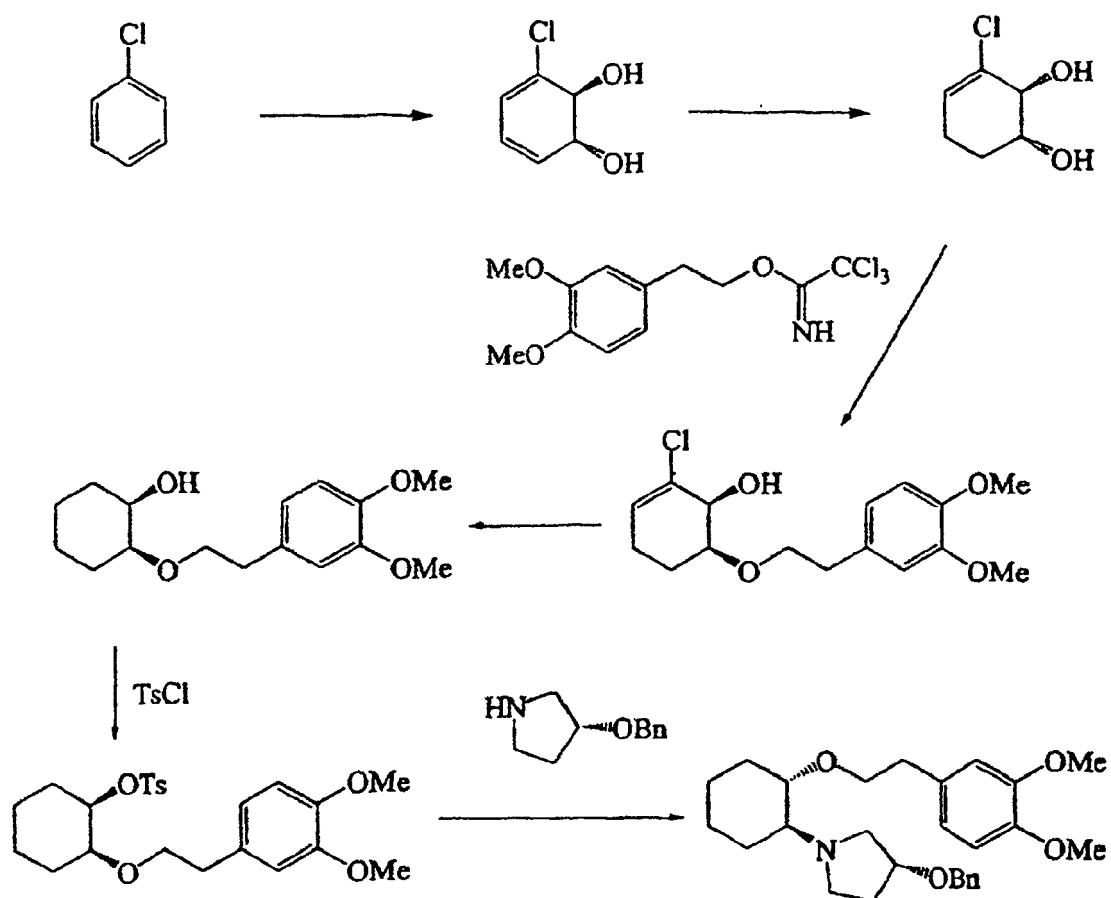


Figura 80

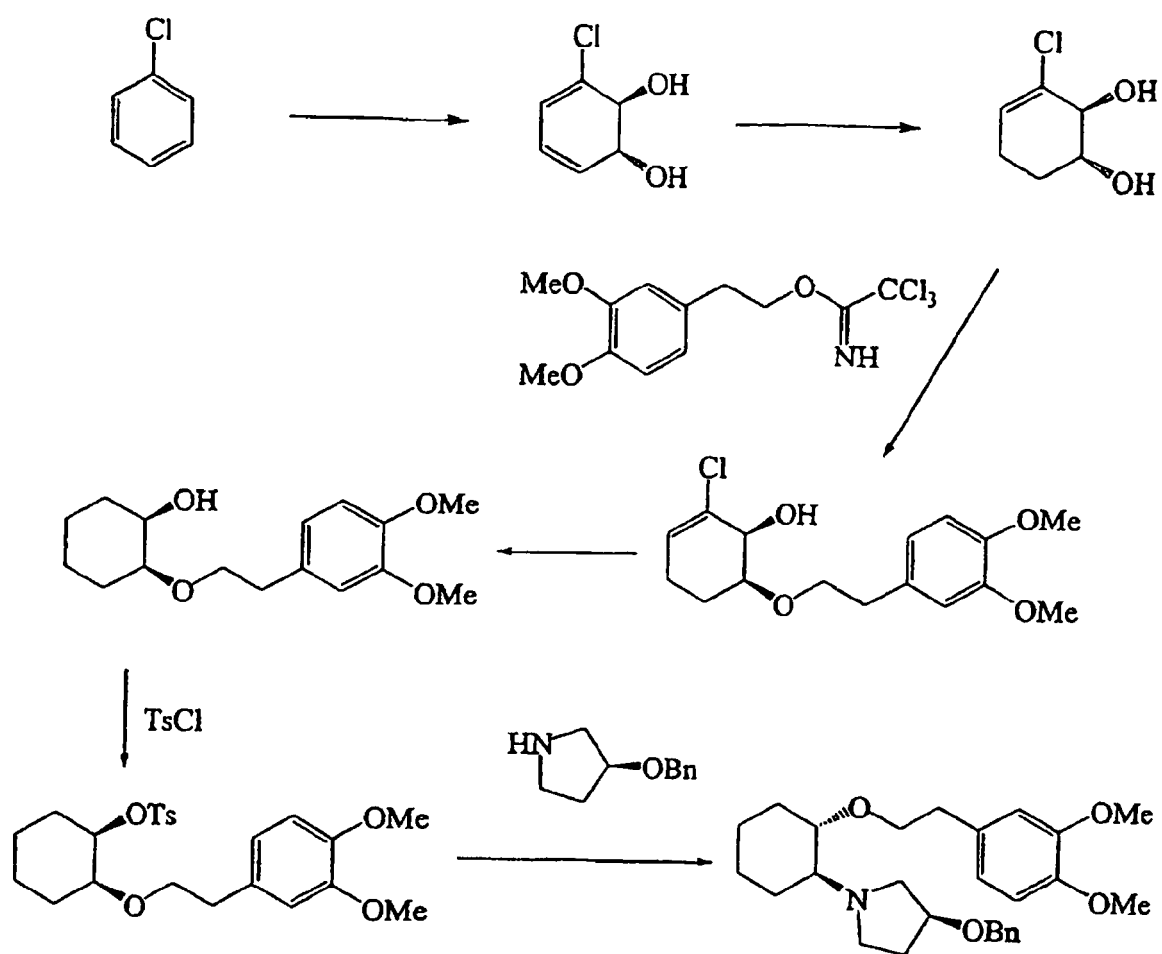


Figura 81

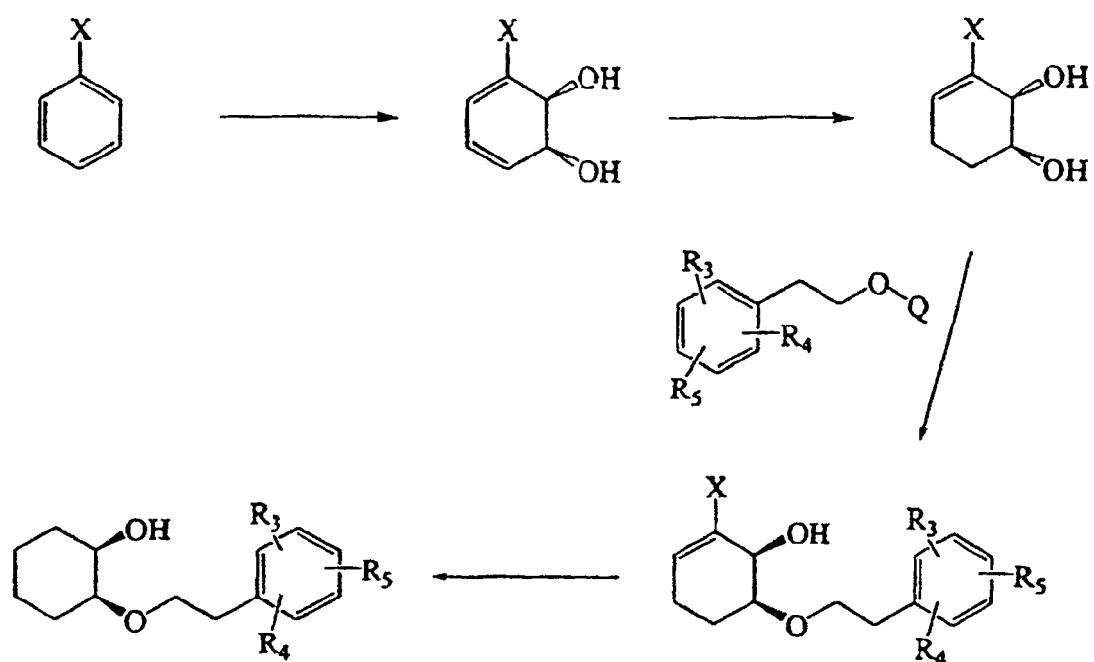


Figura 82

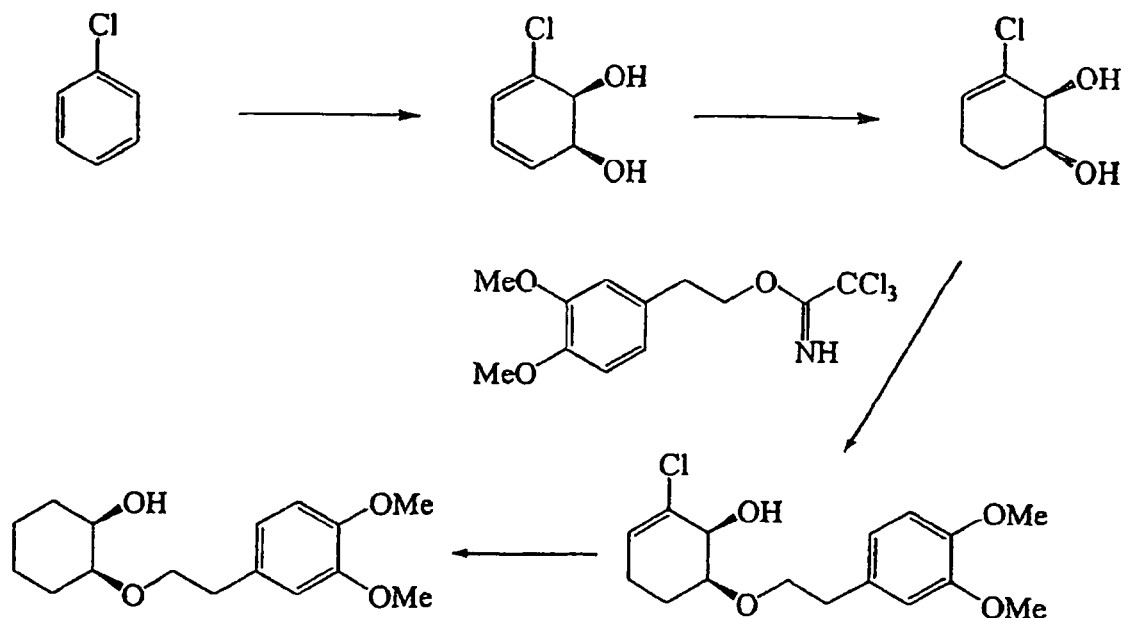


Figura 83

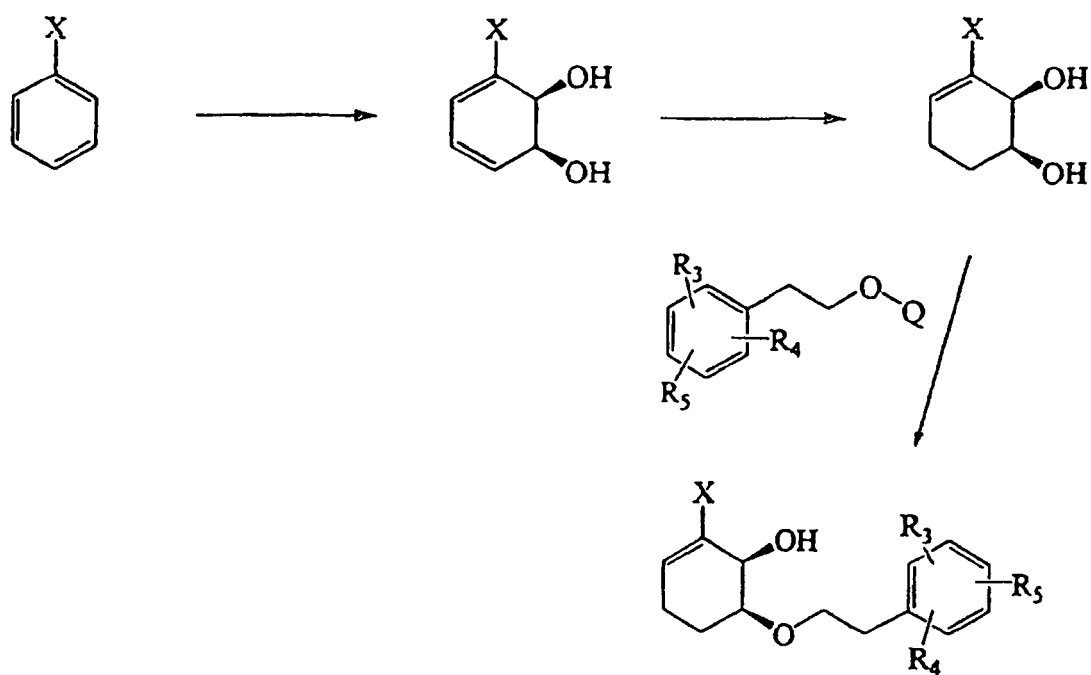


Figura 84

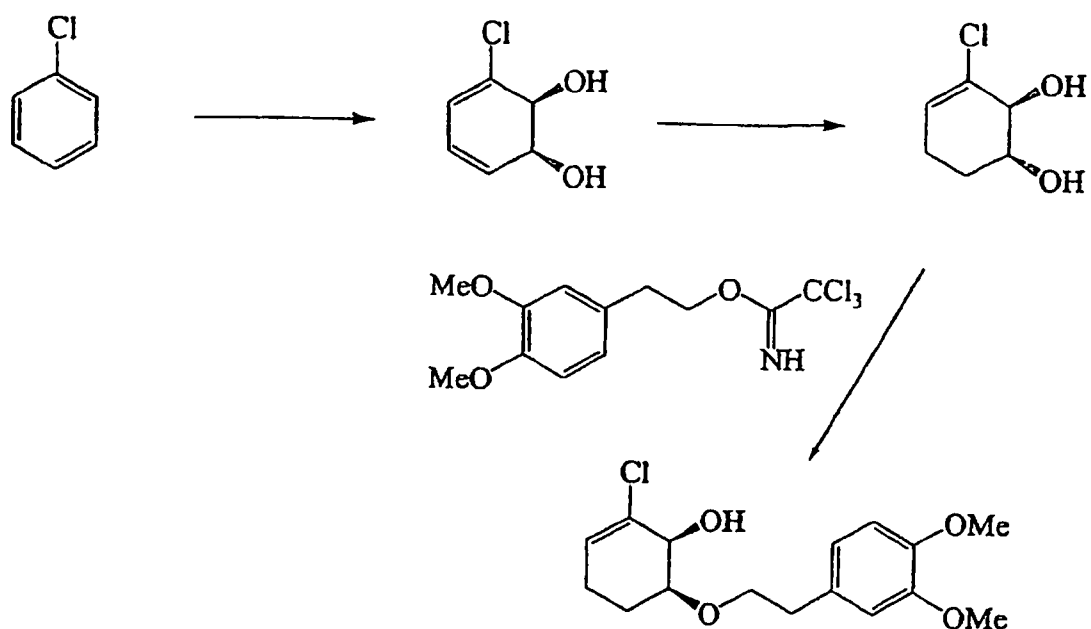


Figura 85

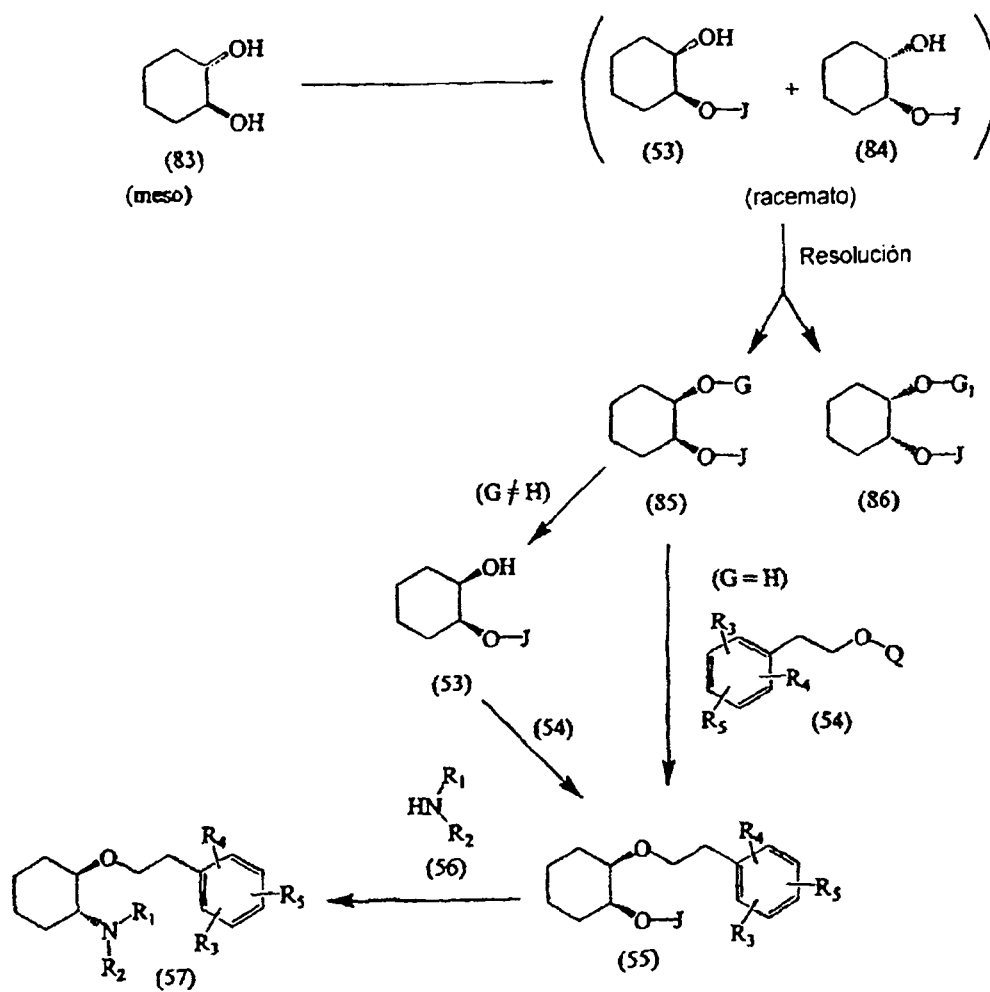


Figura 86

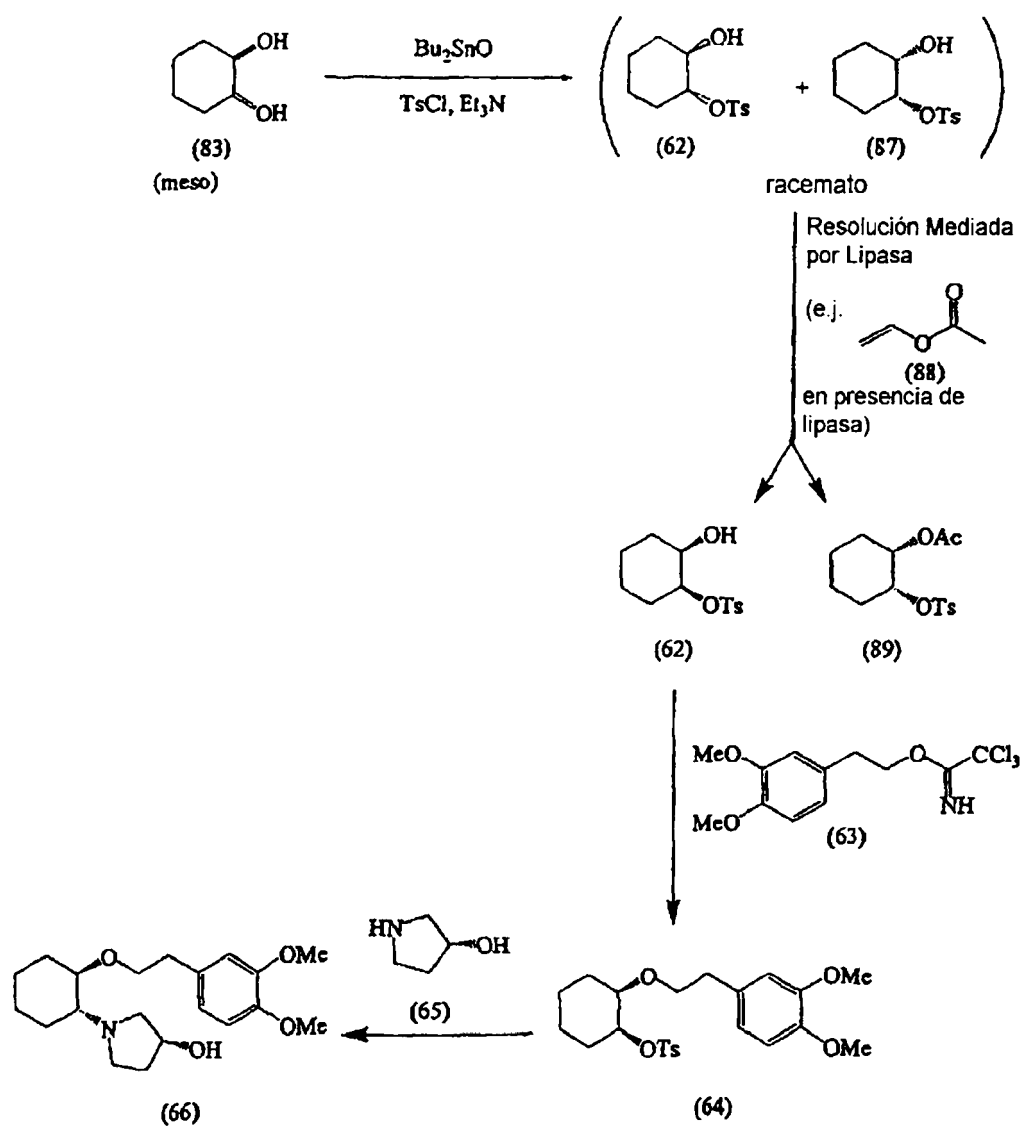


Figura 87

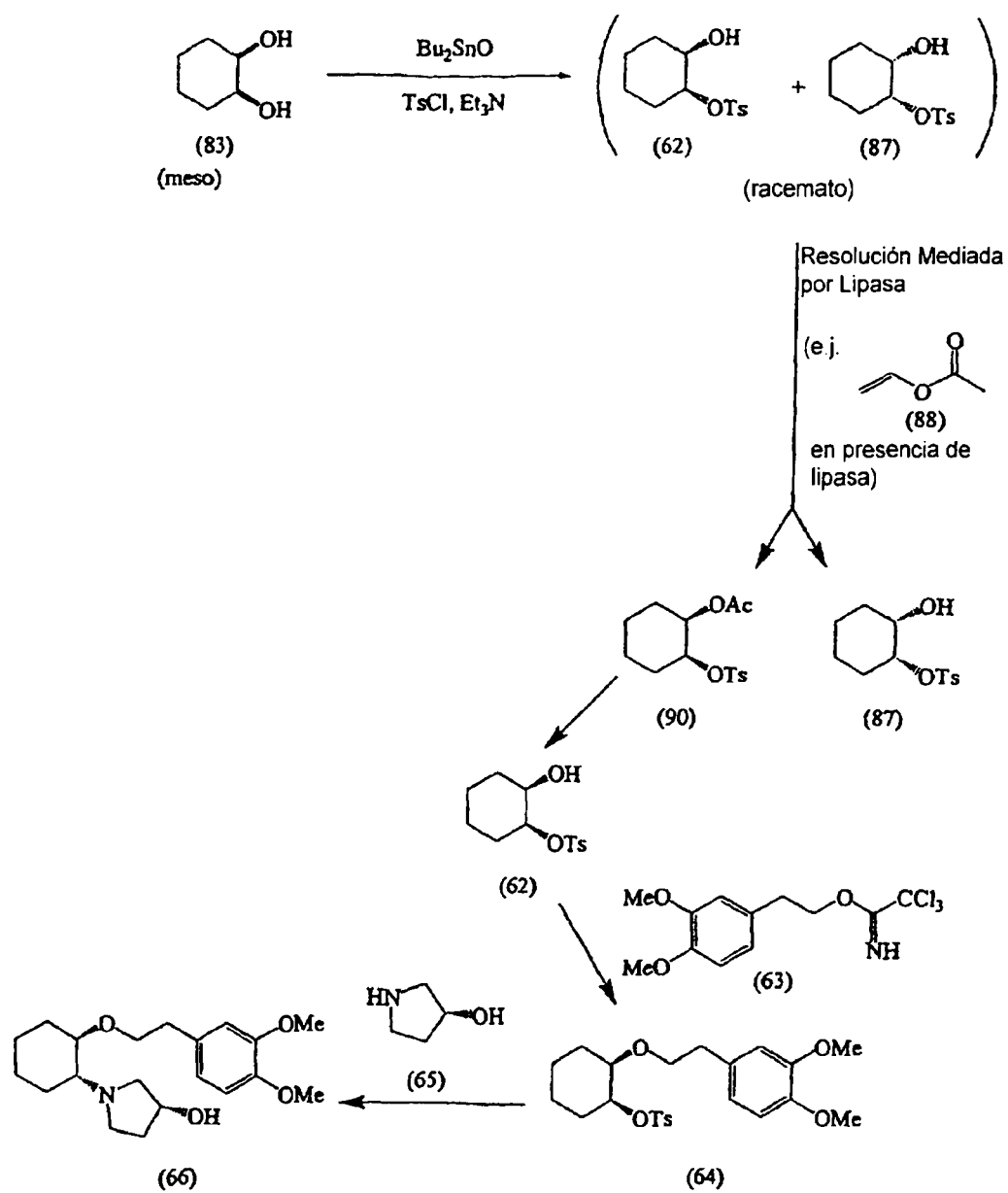


Figura 88

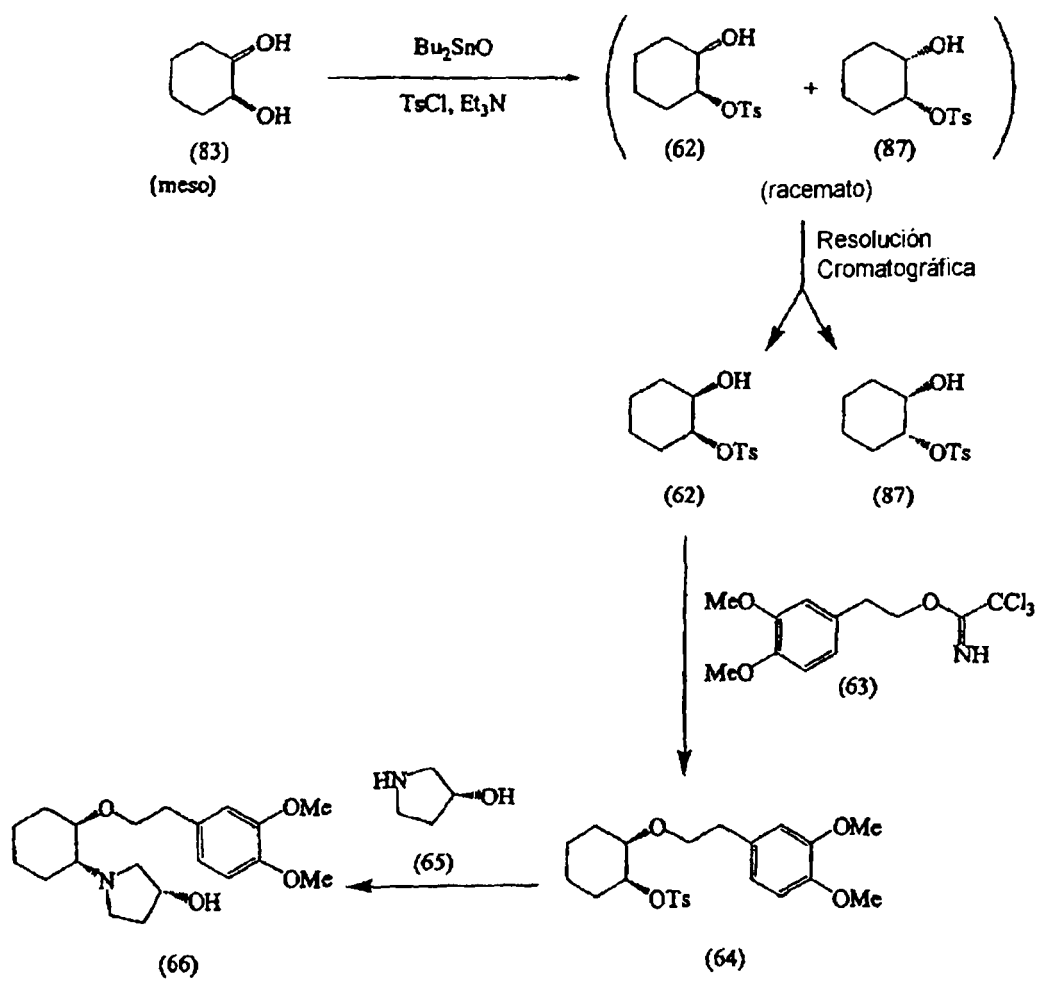


Figura 89

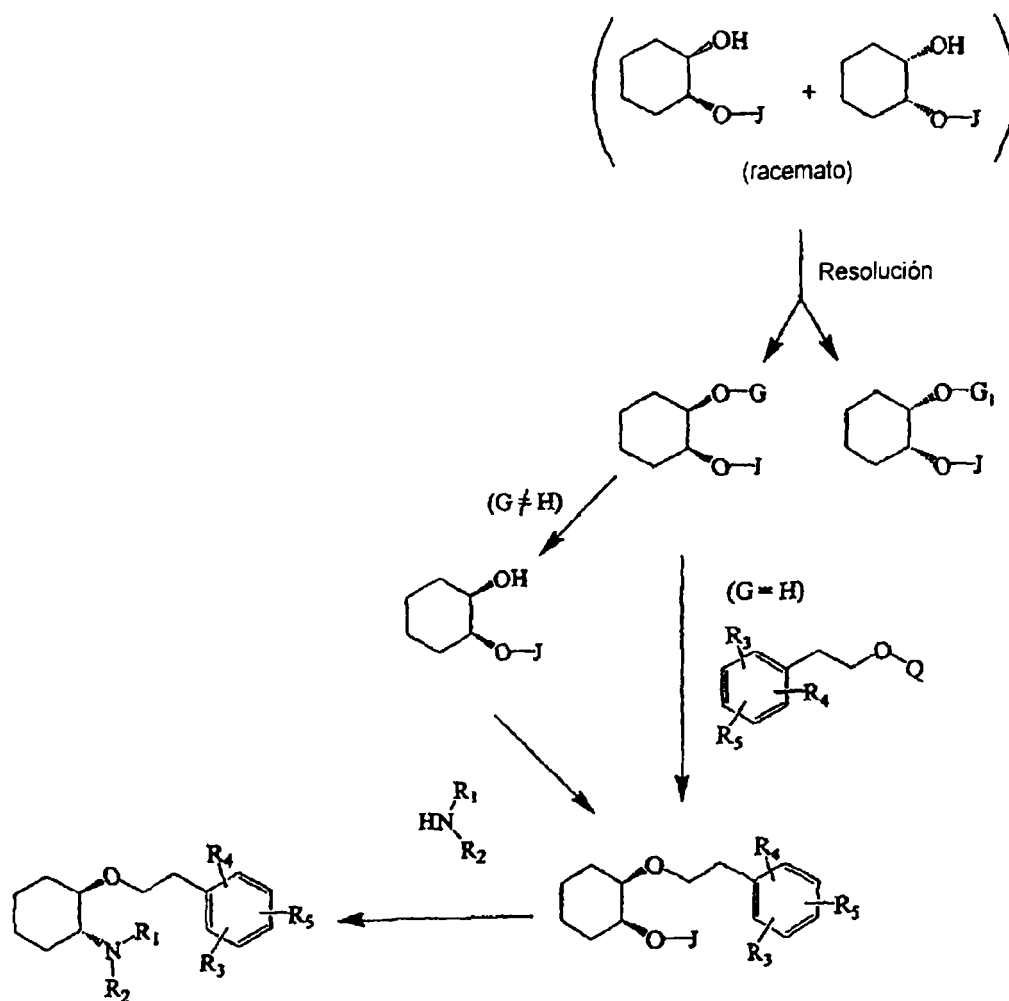


Figura 90

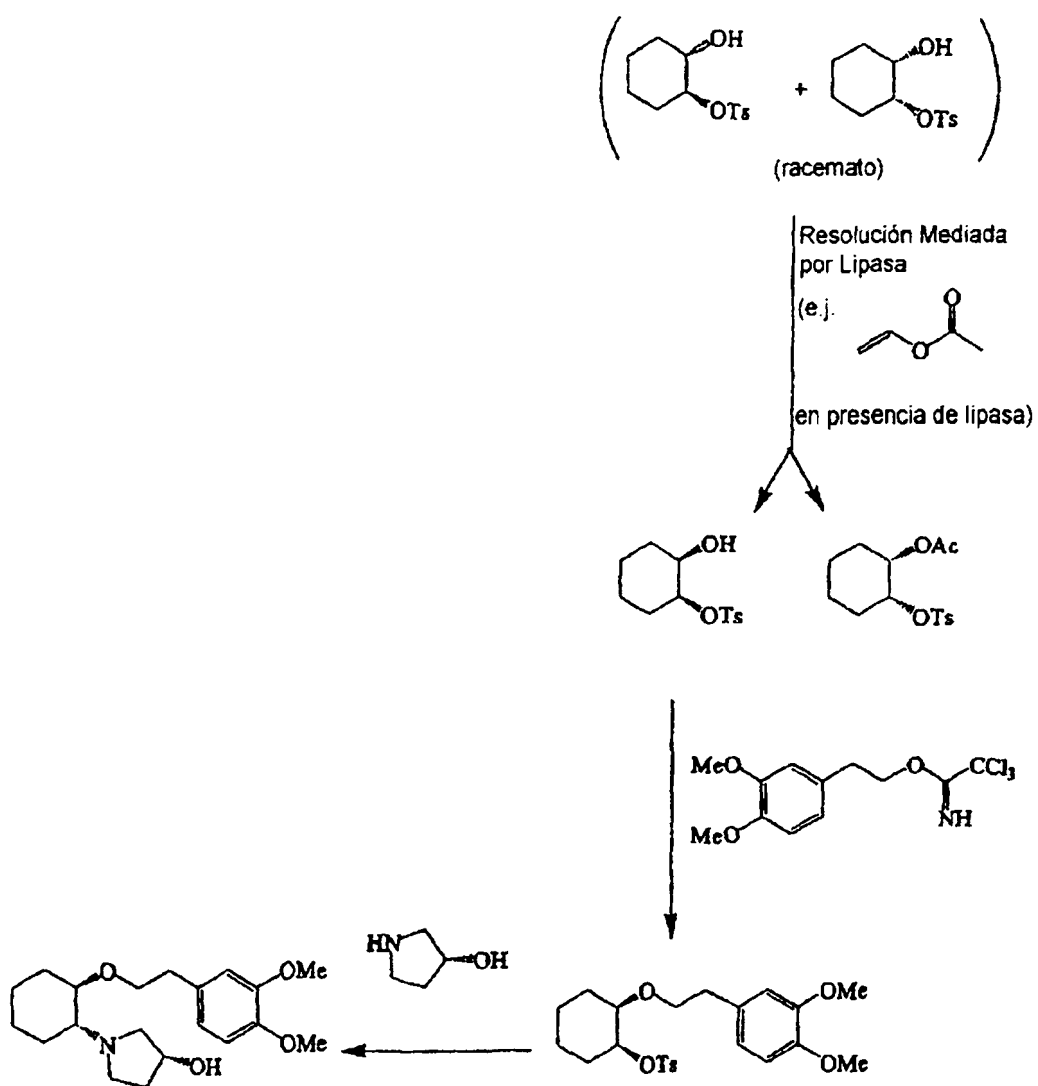


Figura 91

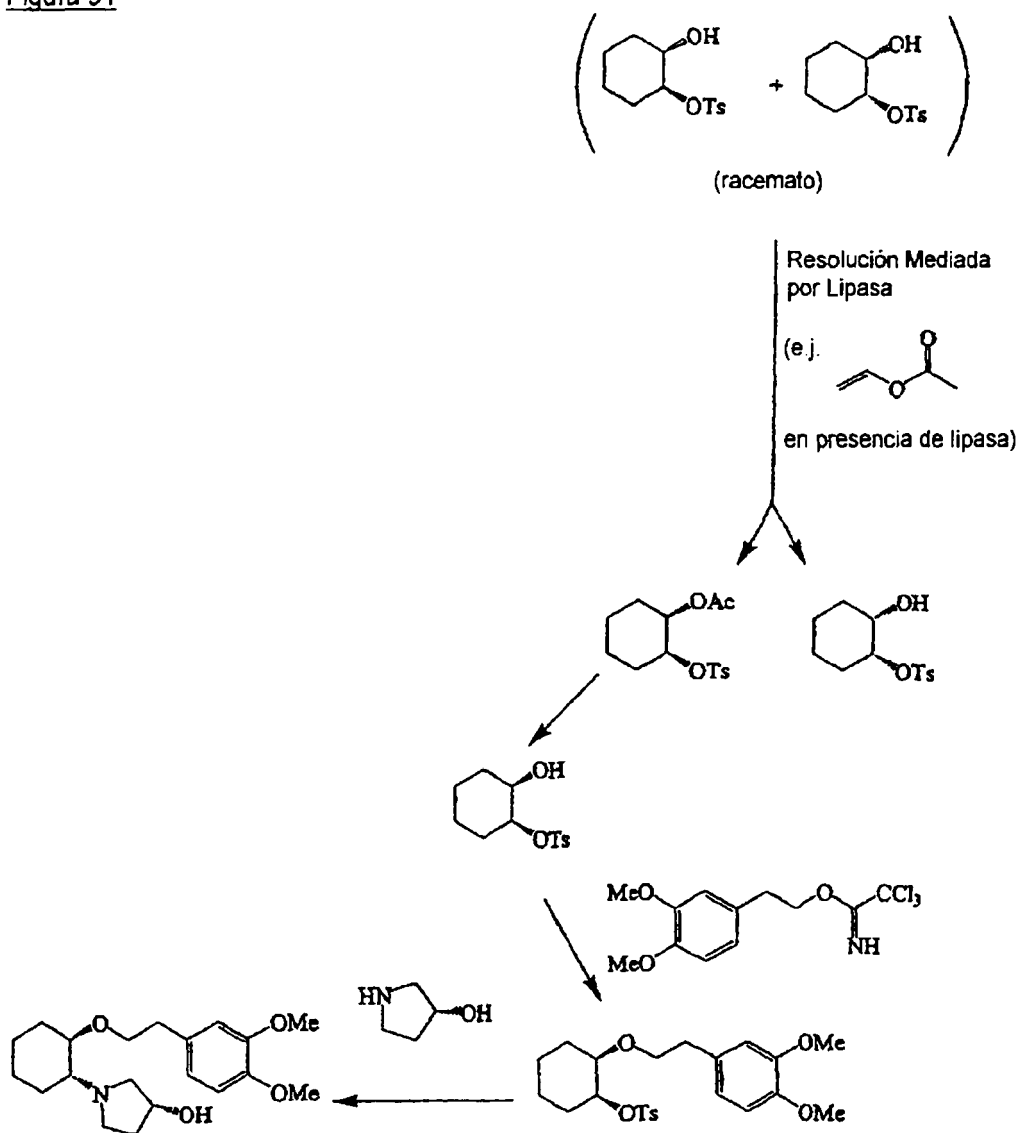


Figura 92

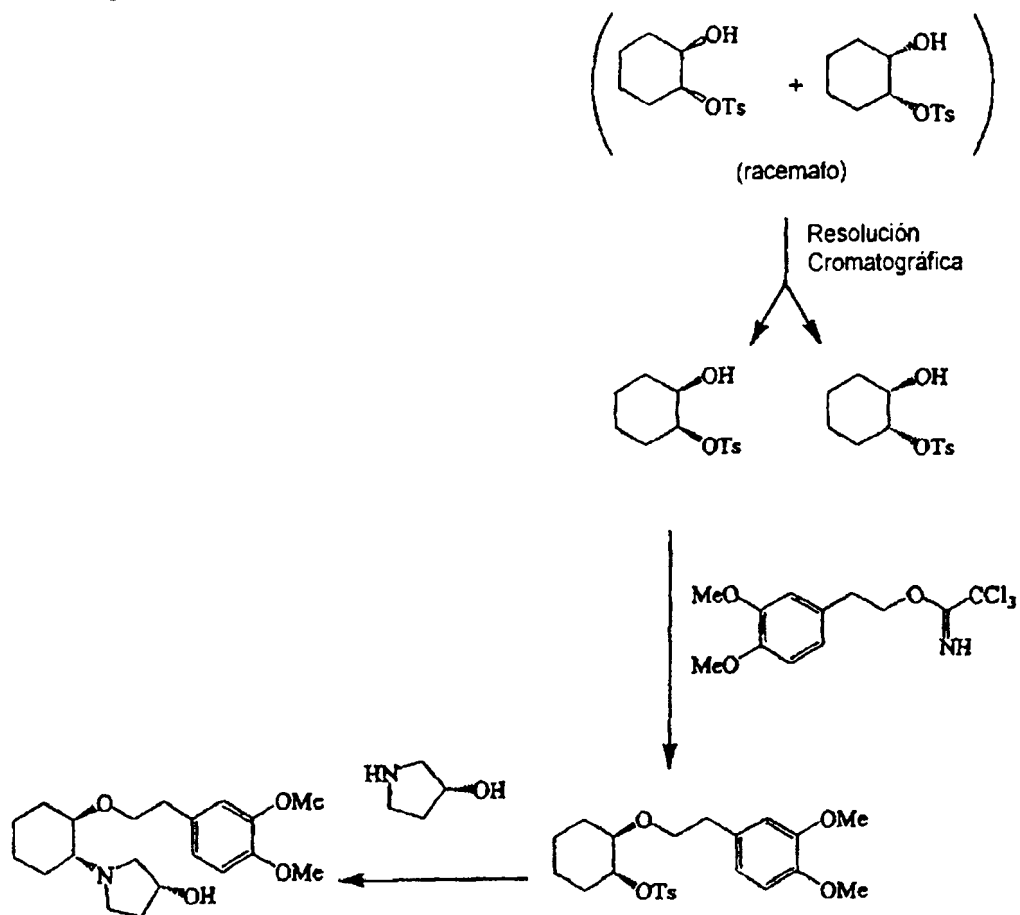


Figura 93

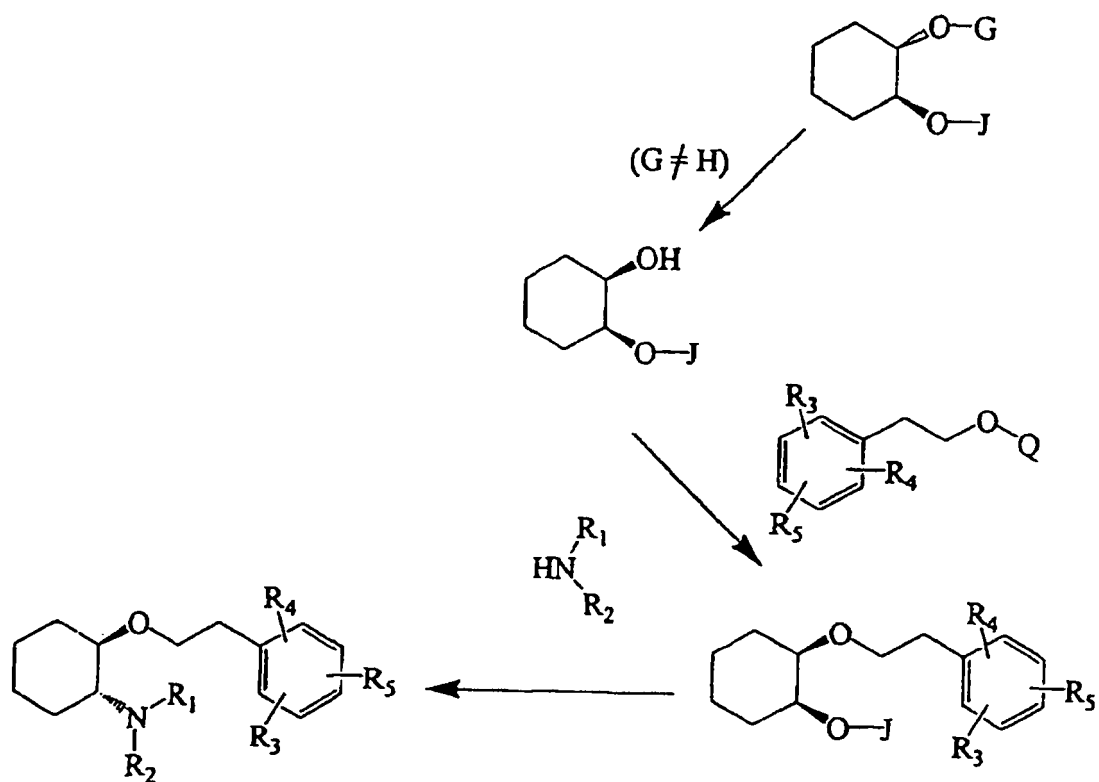


Figura 94

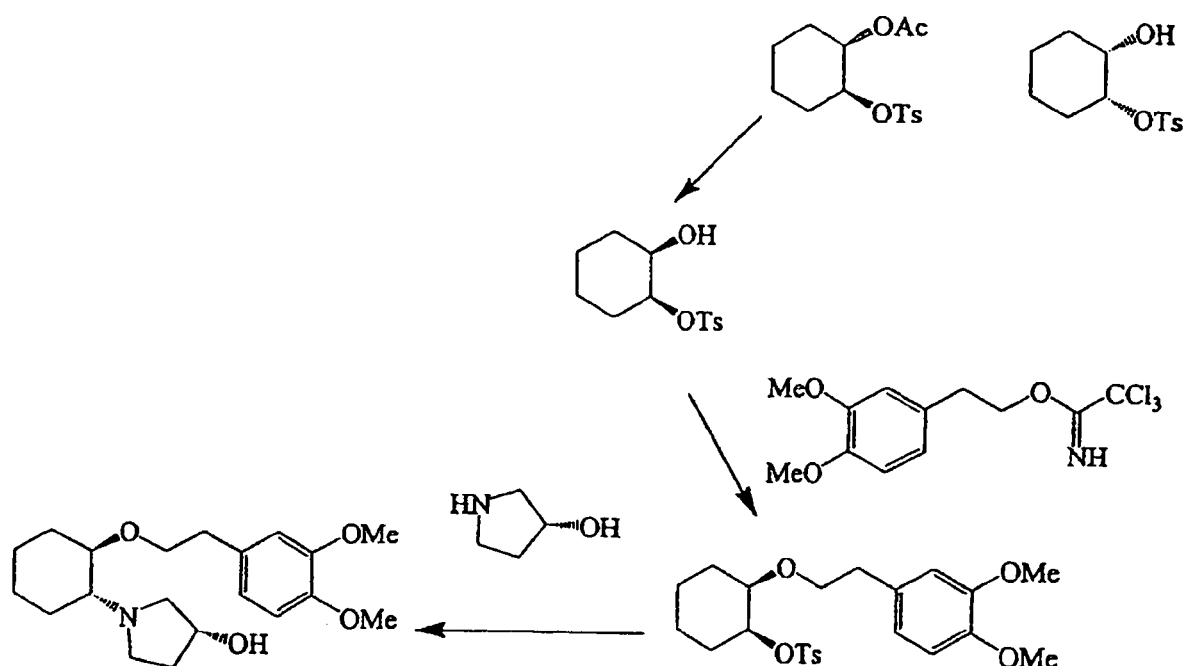


Figura 95

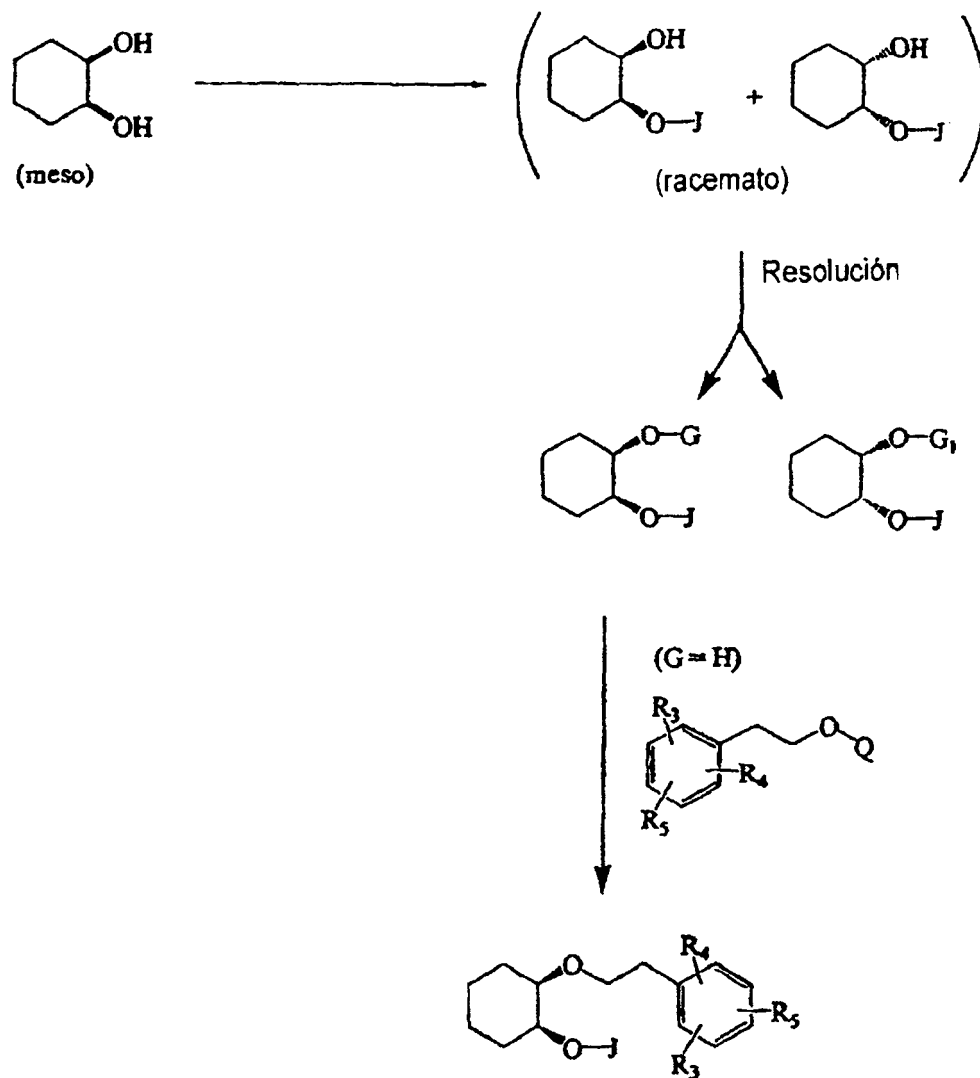


Figura 96

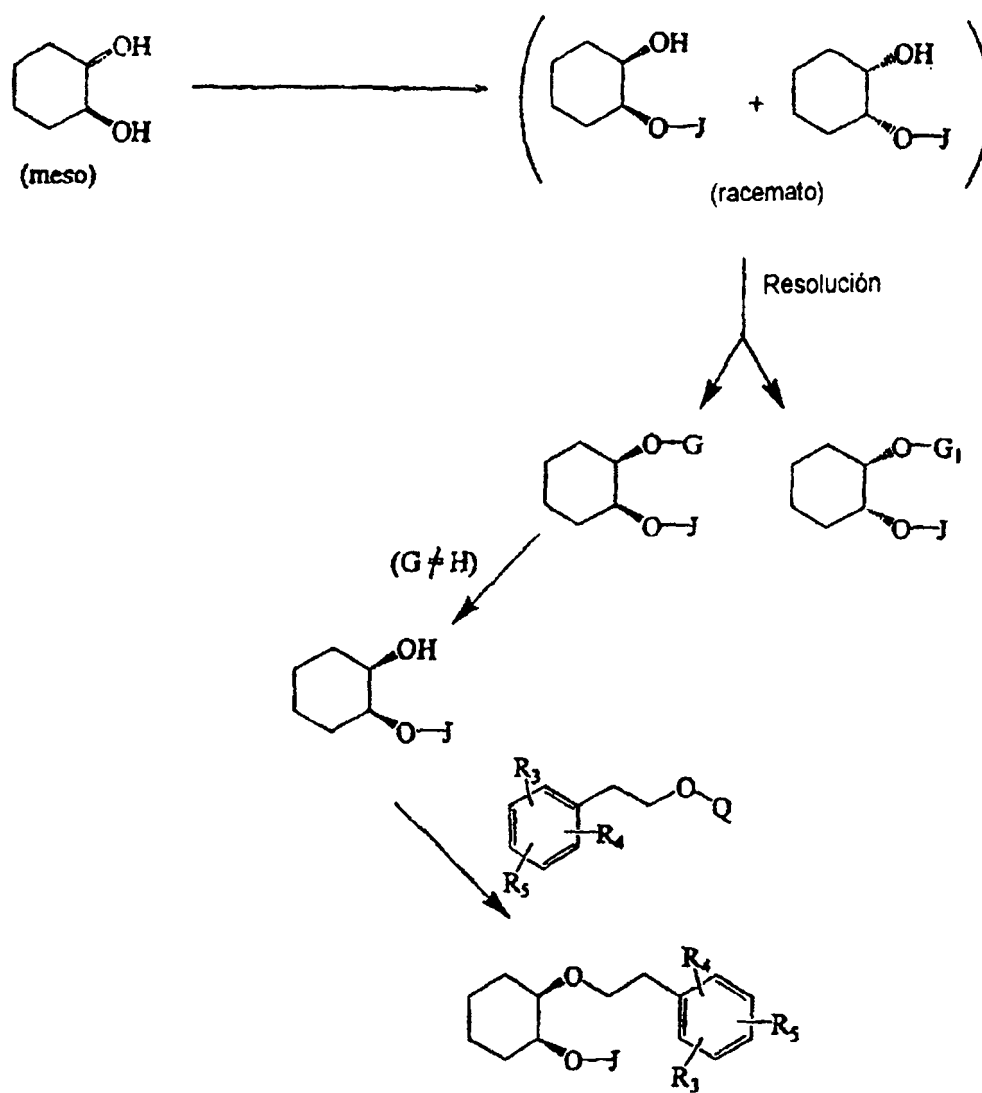


Figura 97

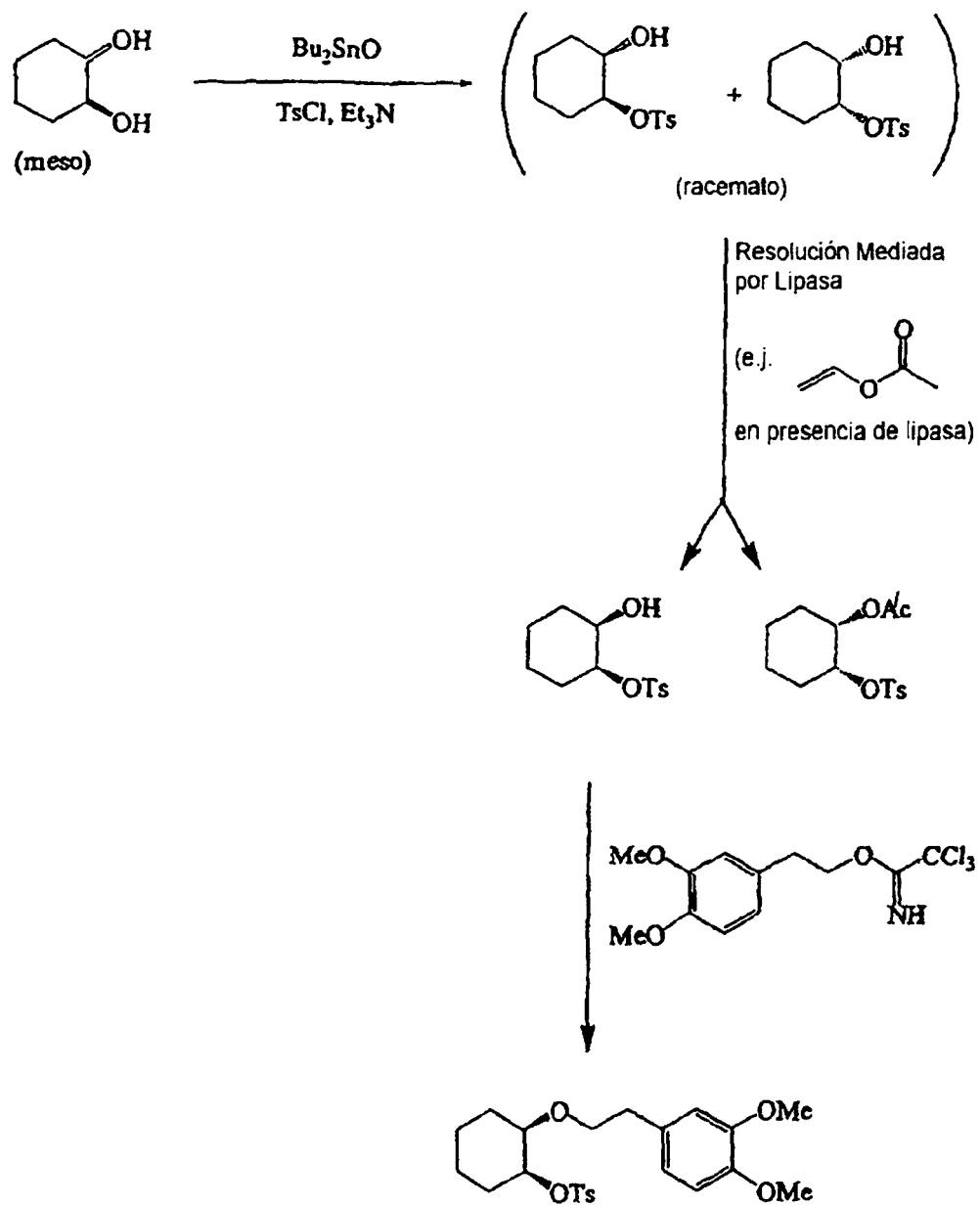


Figura 98

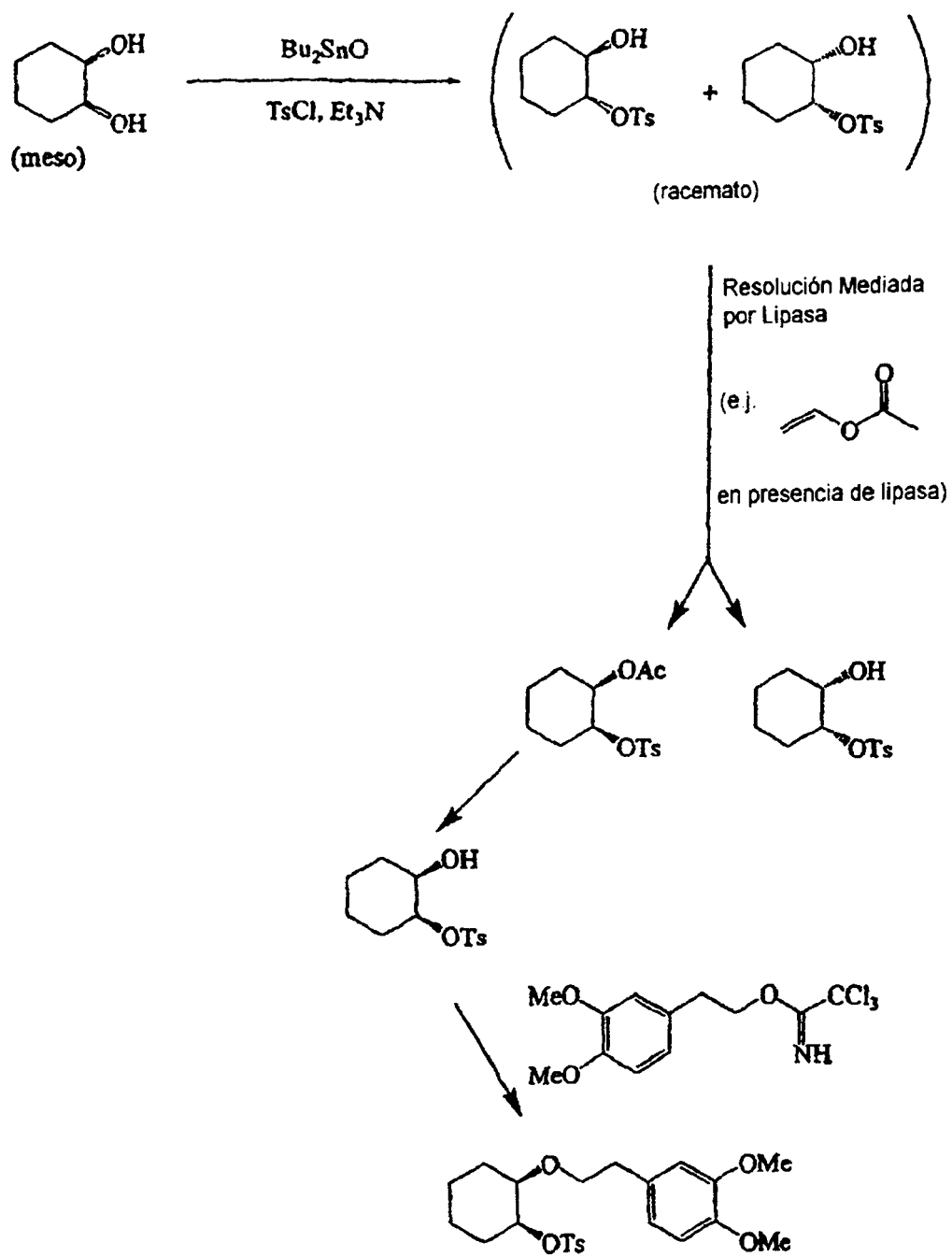


Figura 99

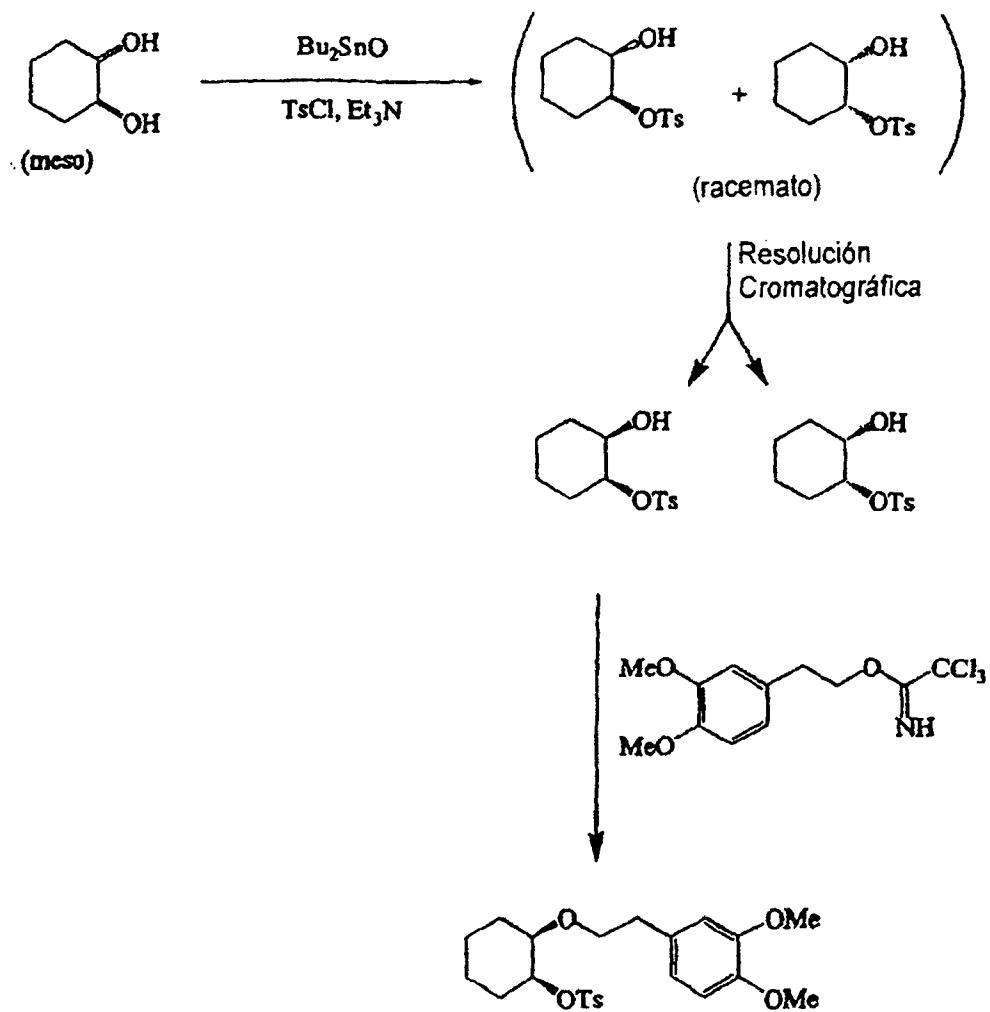


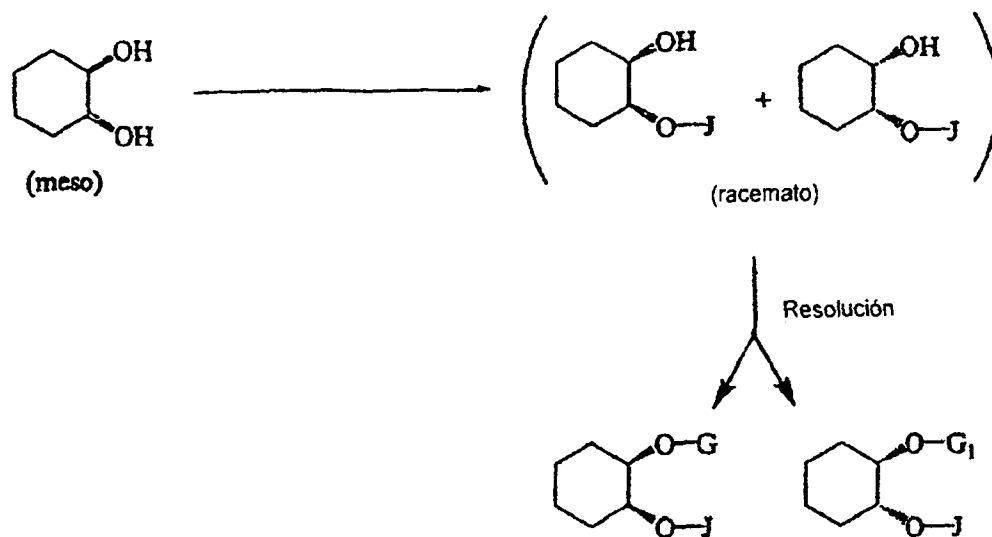
Figura 100

Figura 101

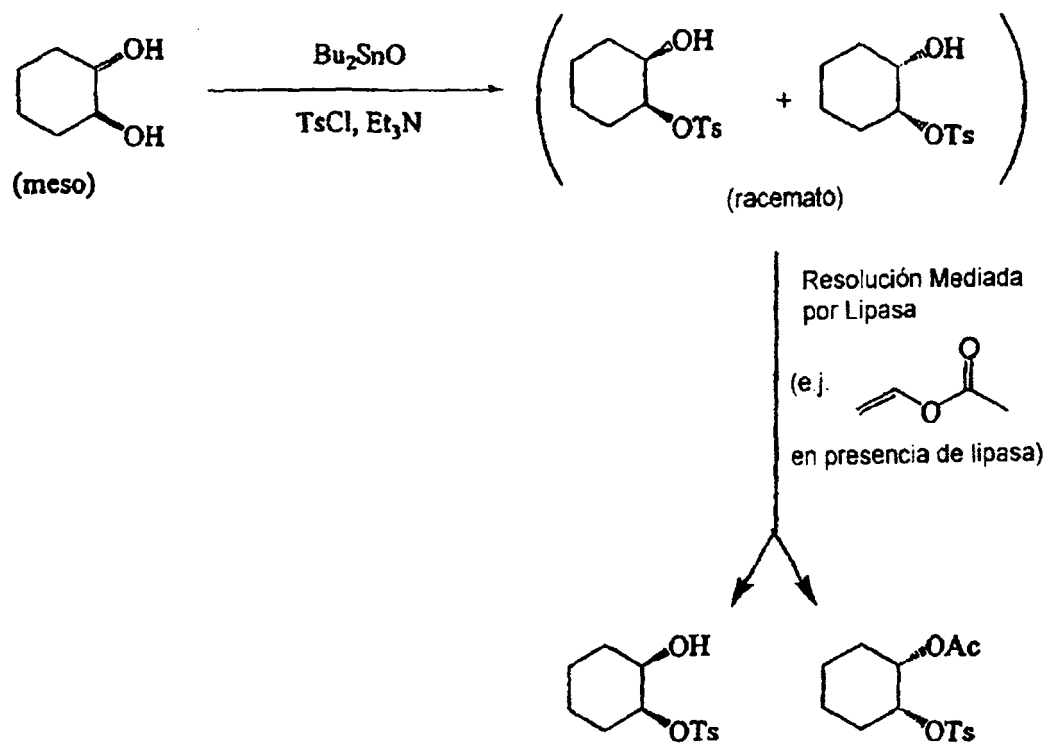


Figura 102

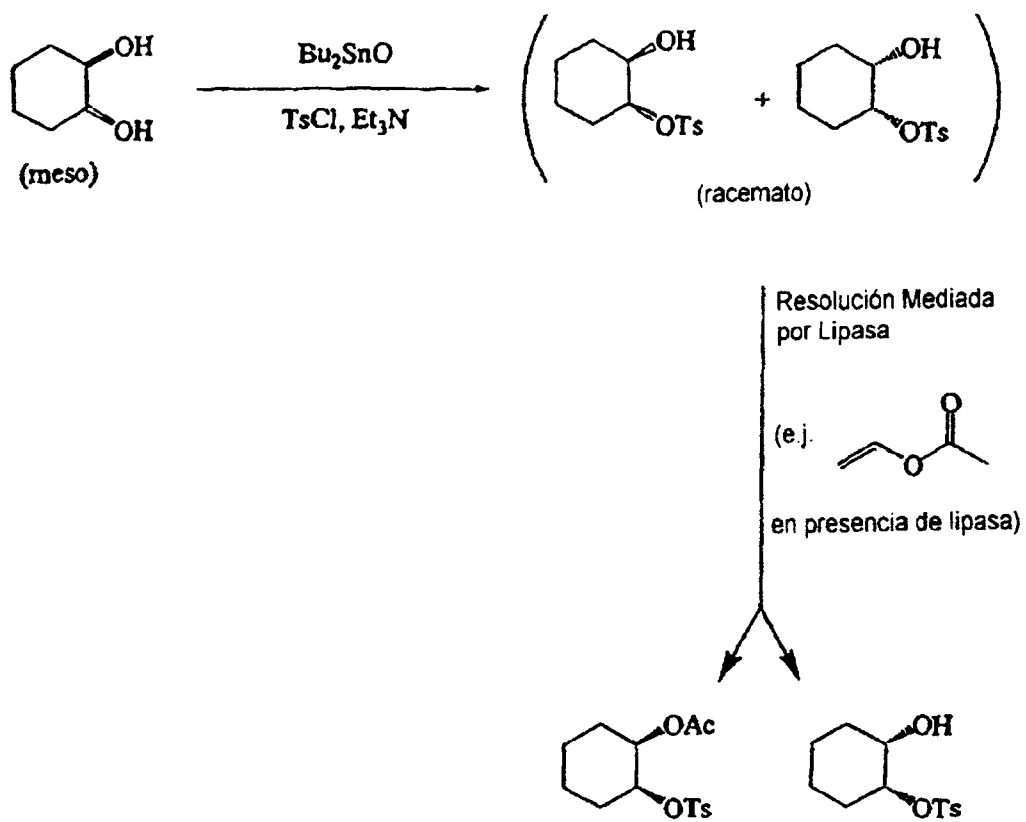


Figura 103

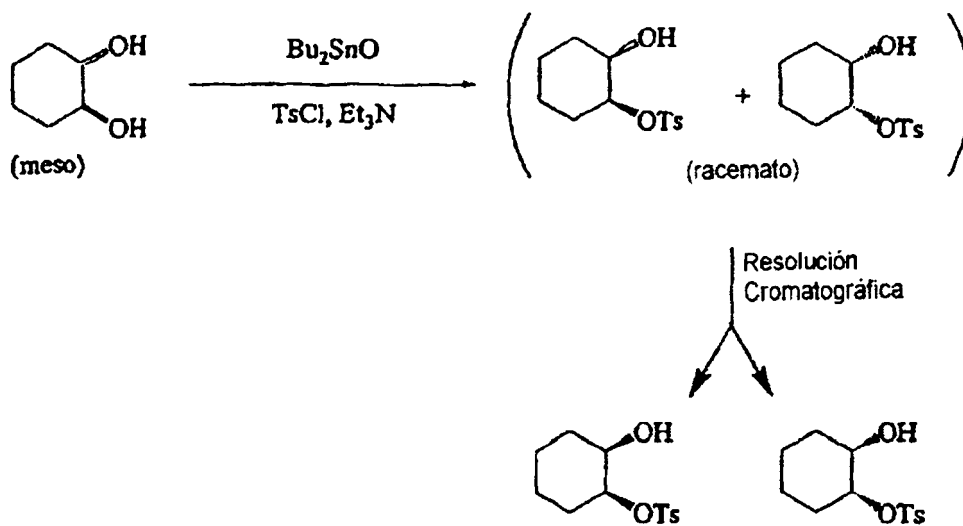


Figura 104

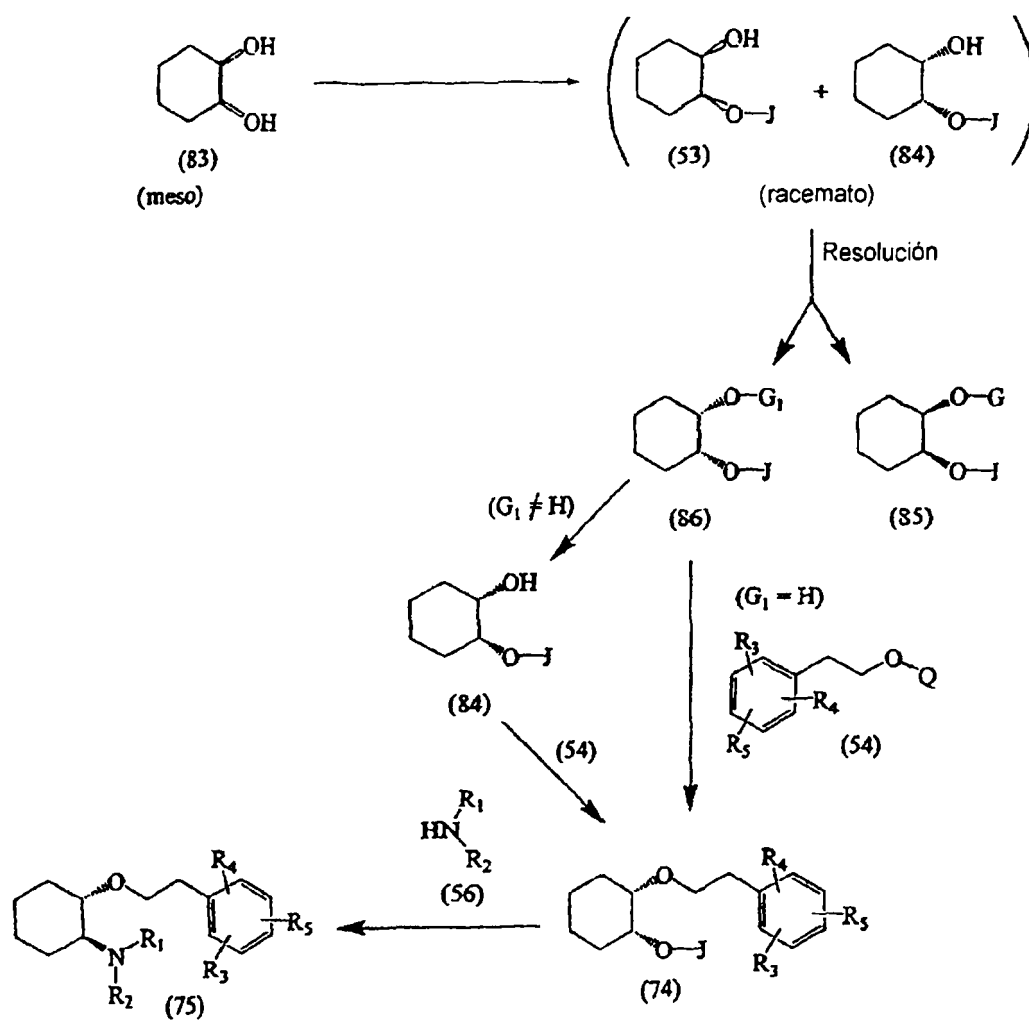


Figura 105

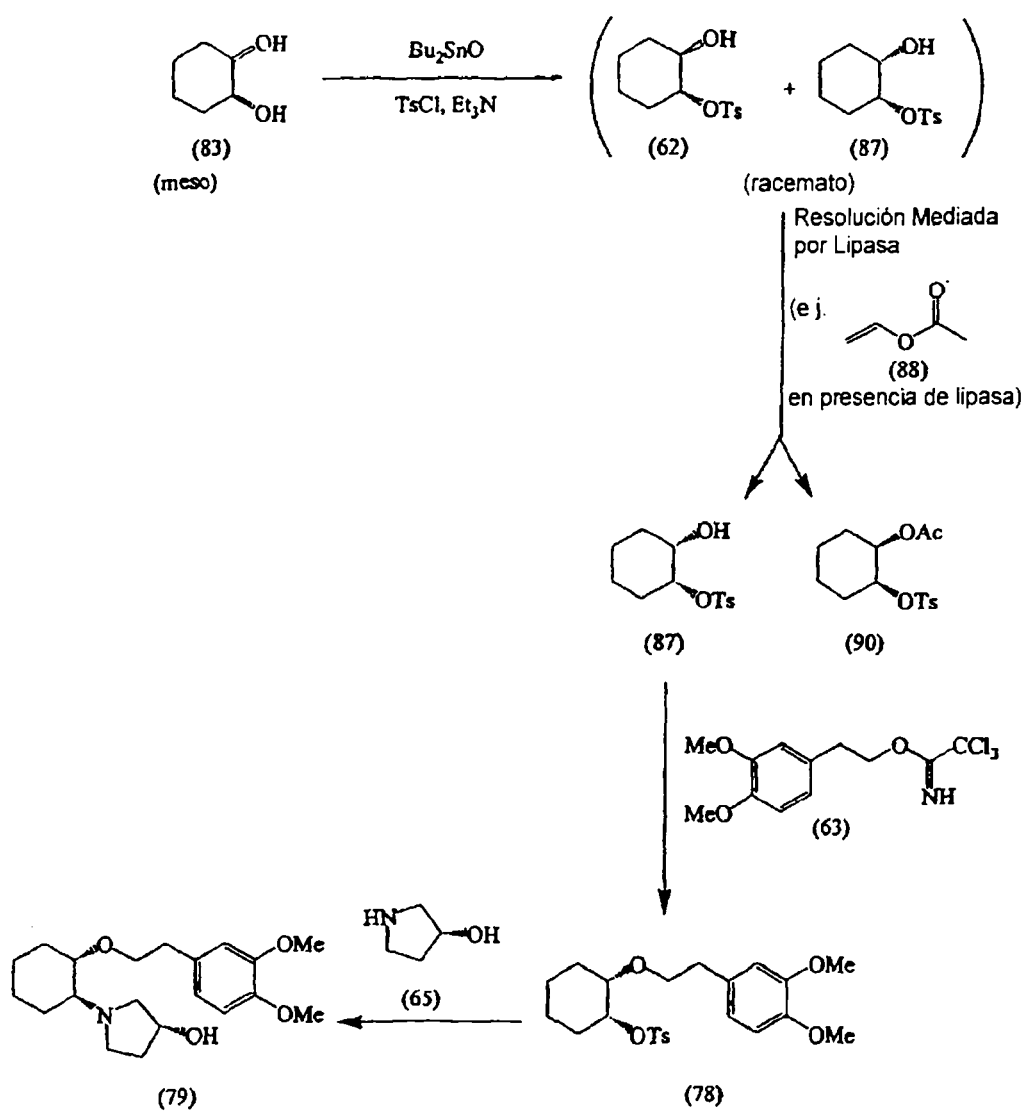


Figura 106

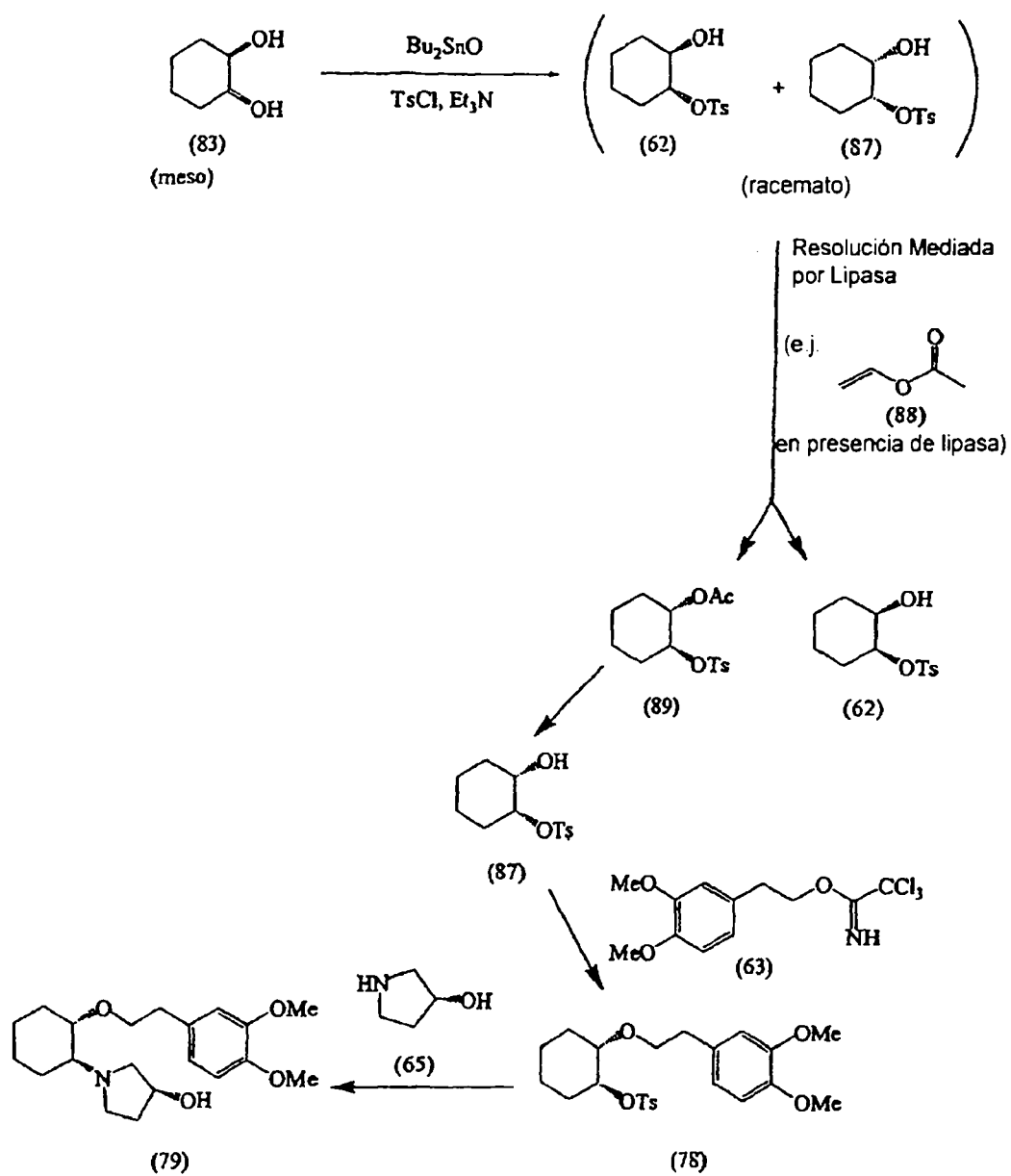


Figura 107

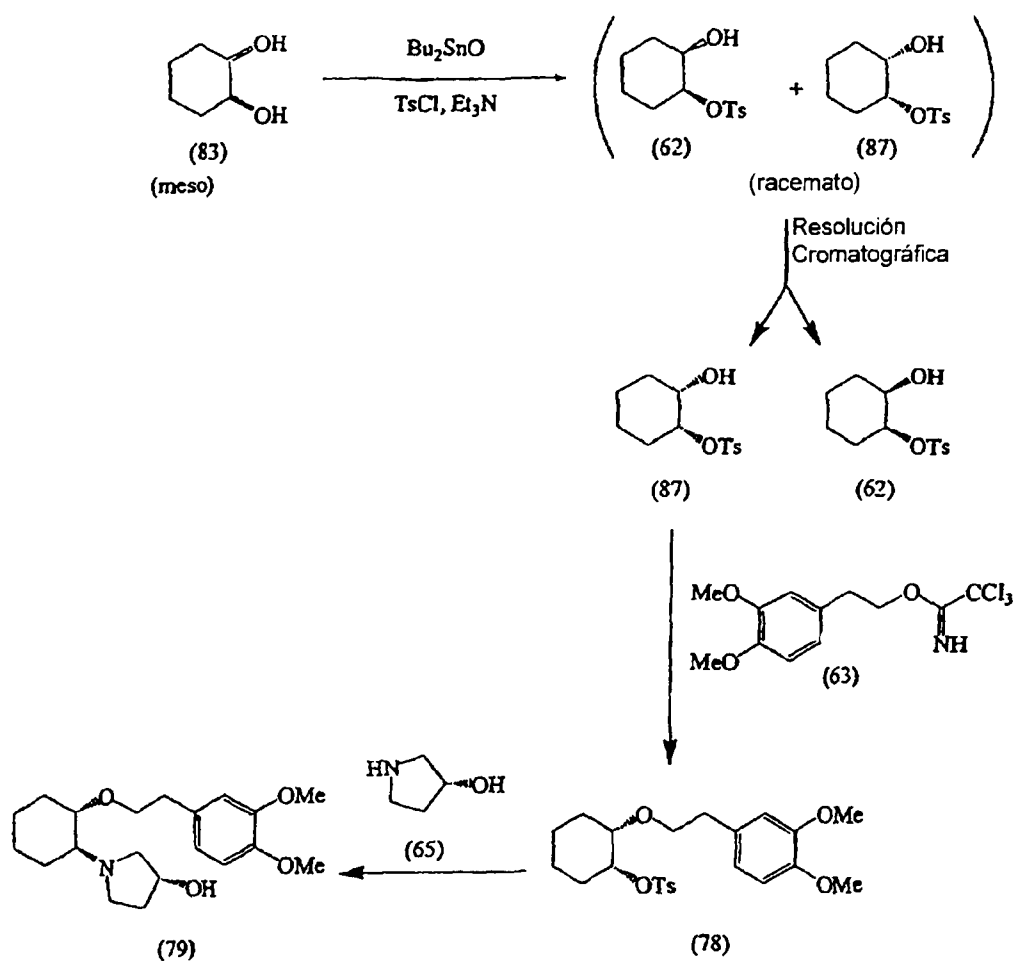


Figura 108

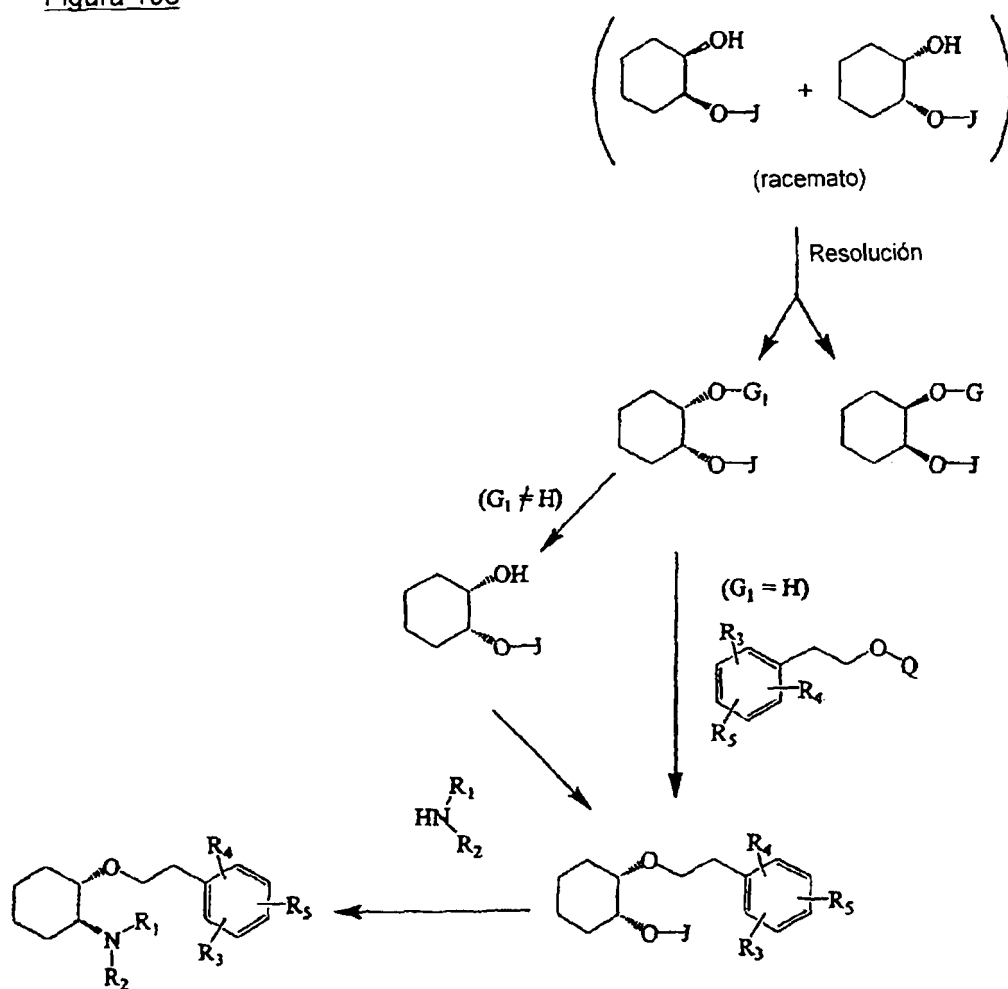


Figura 109

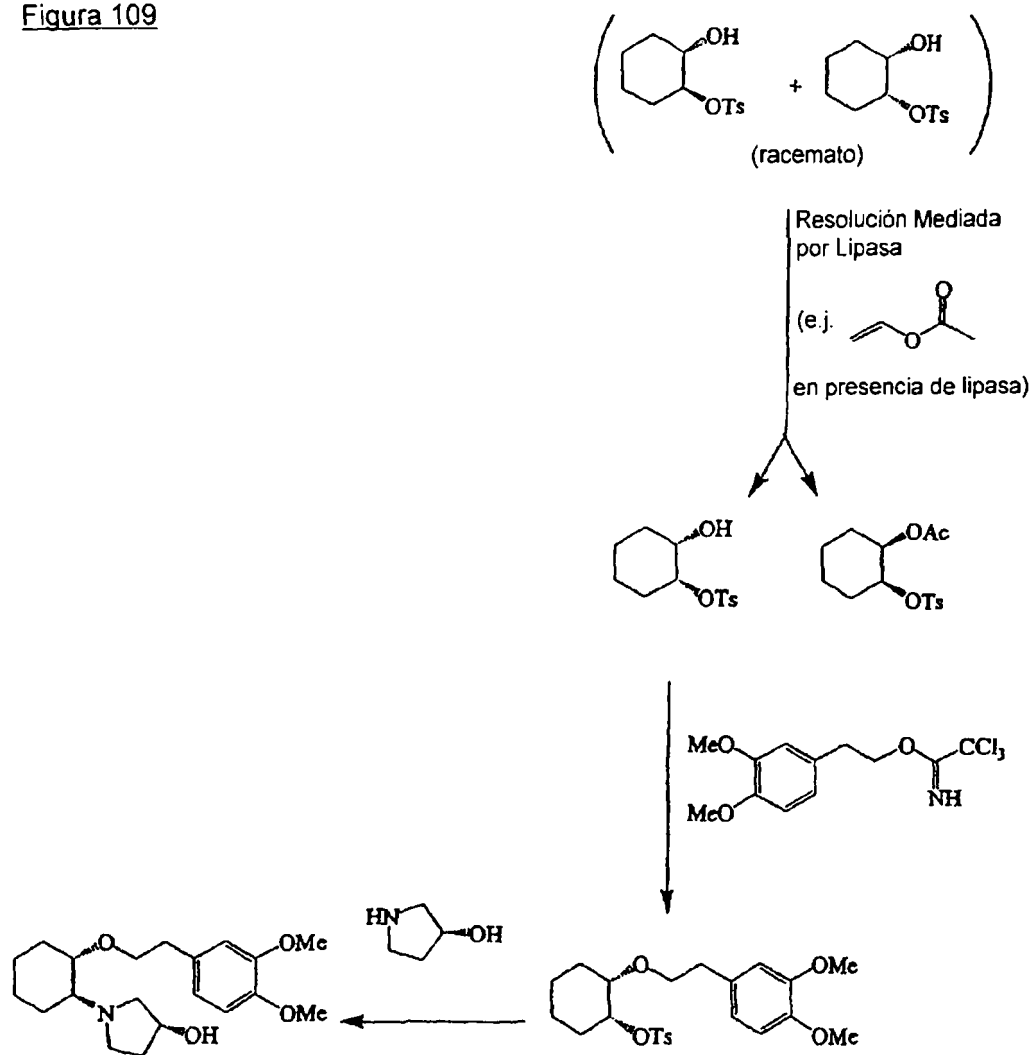


Figura 110

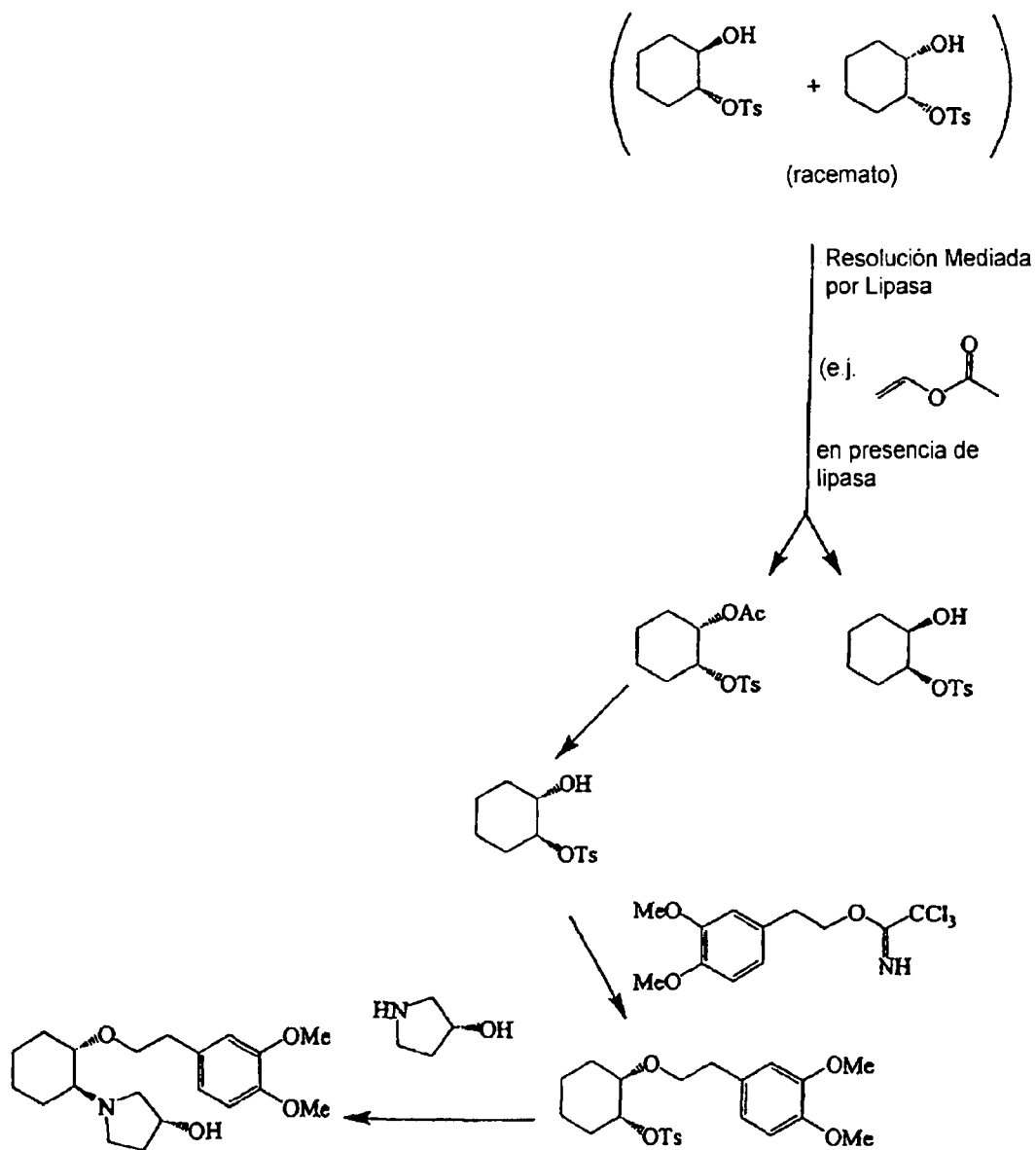


Figura 111

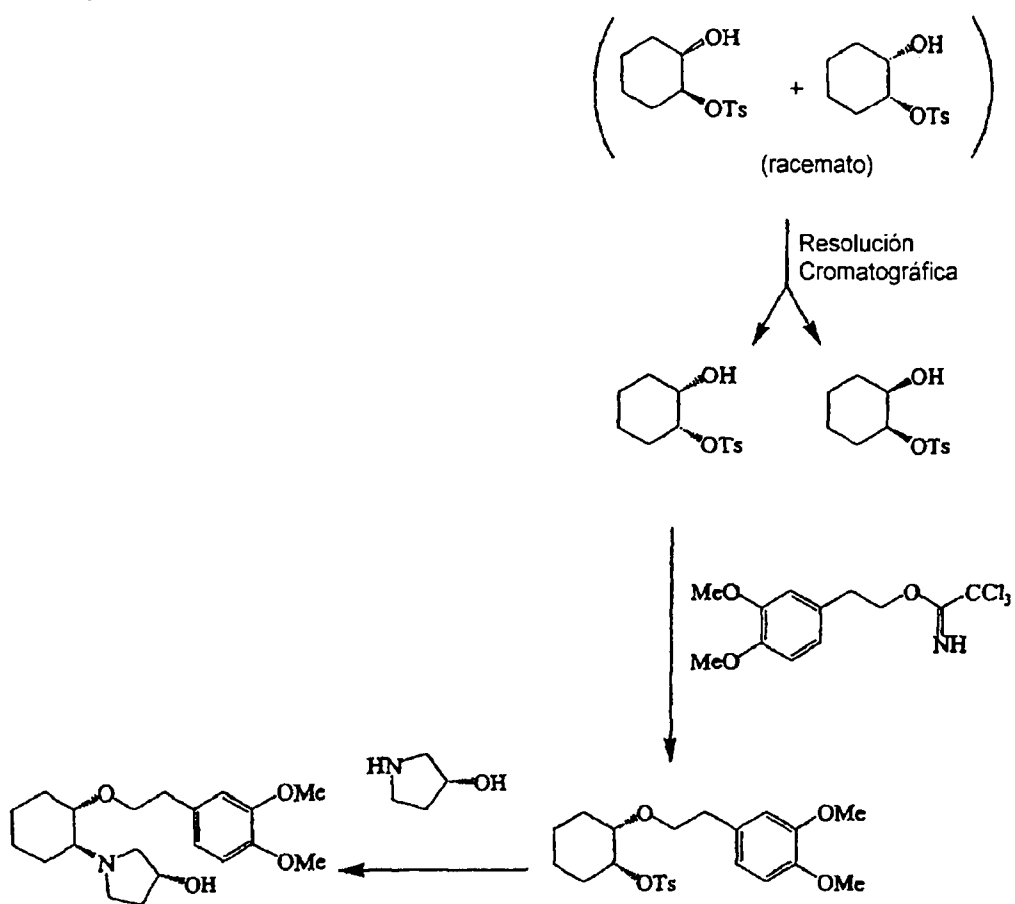


Figura 112

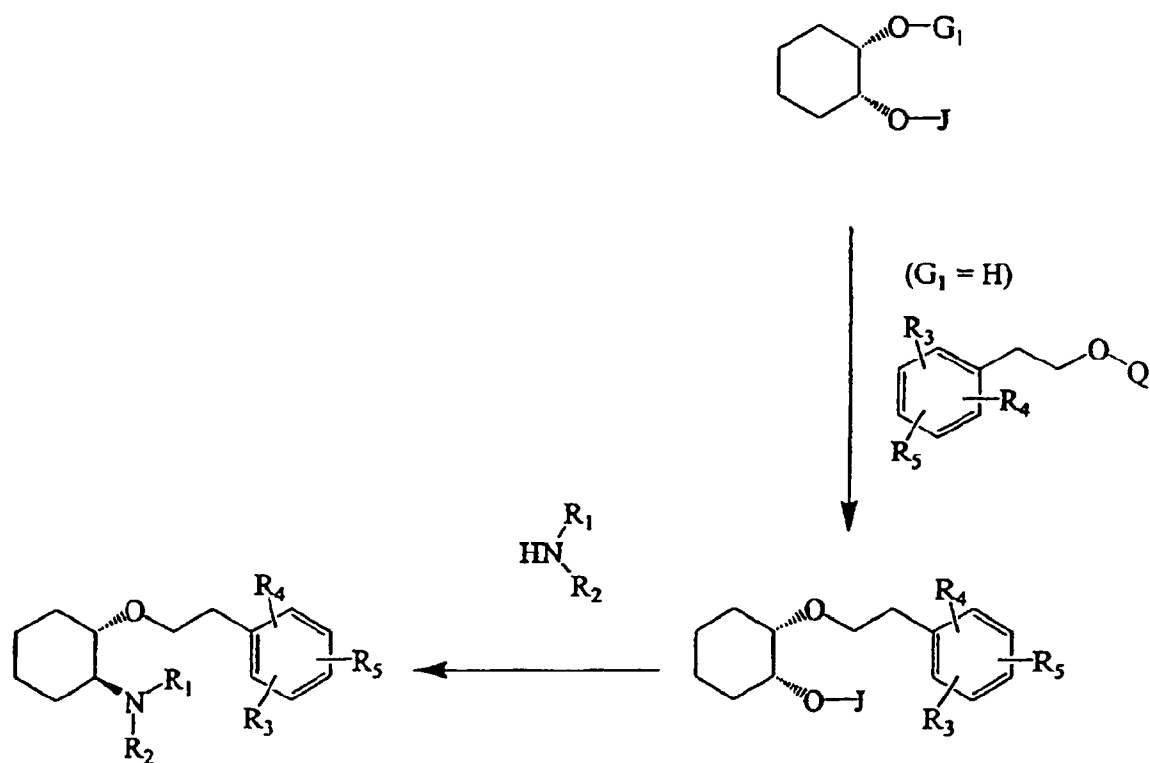


Figura 113

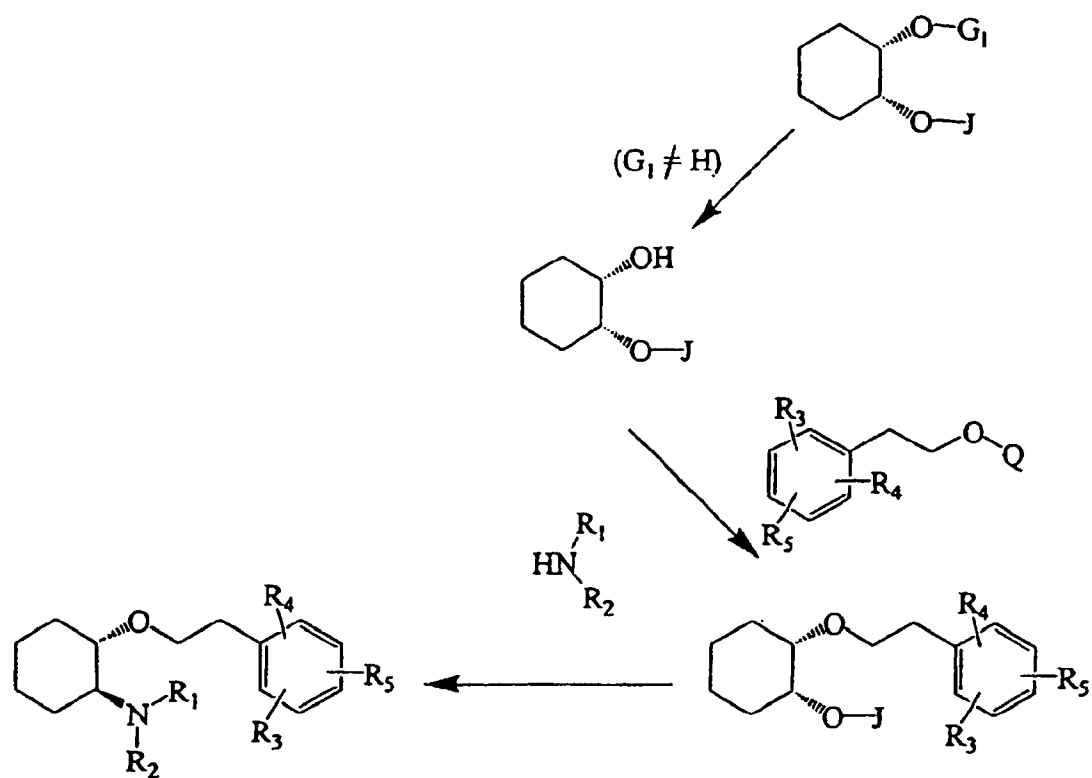


Figura 114

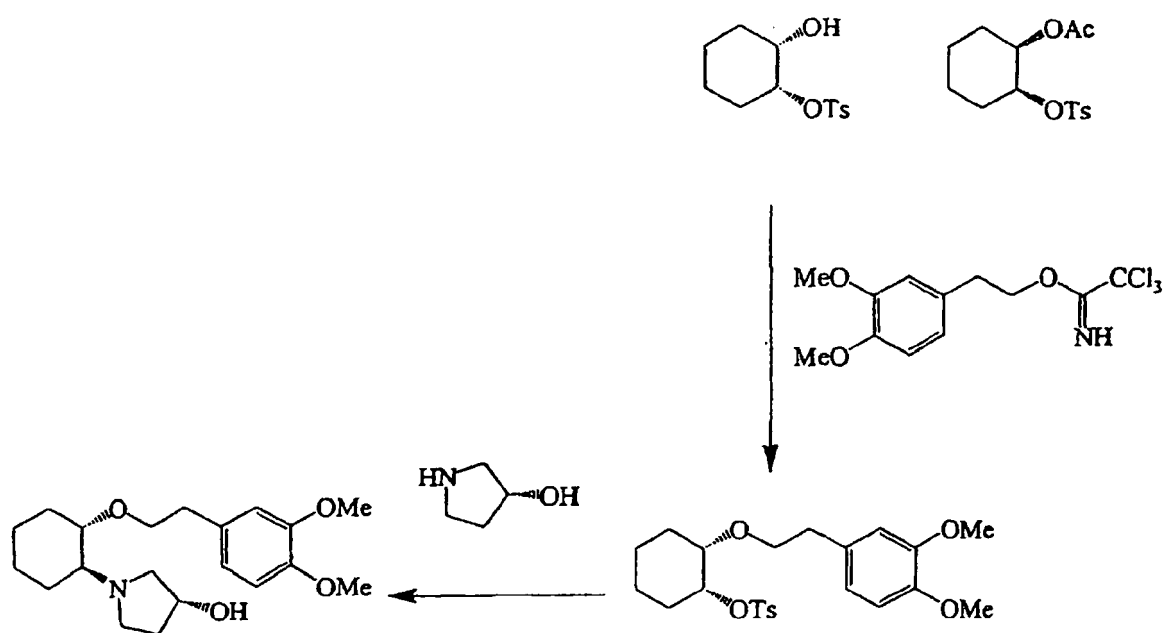


Figura 115

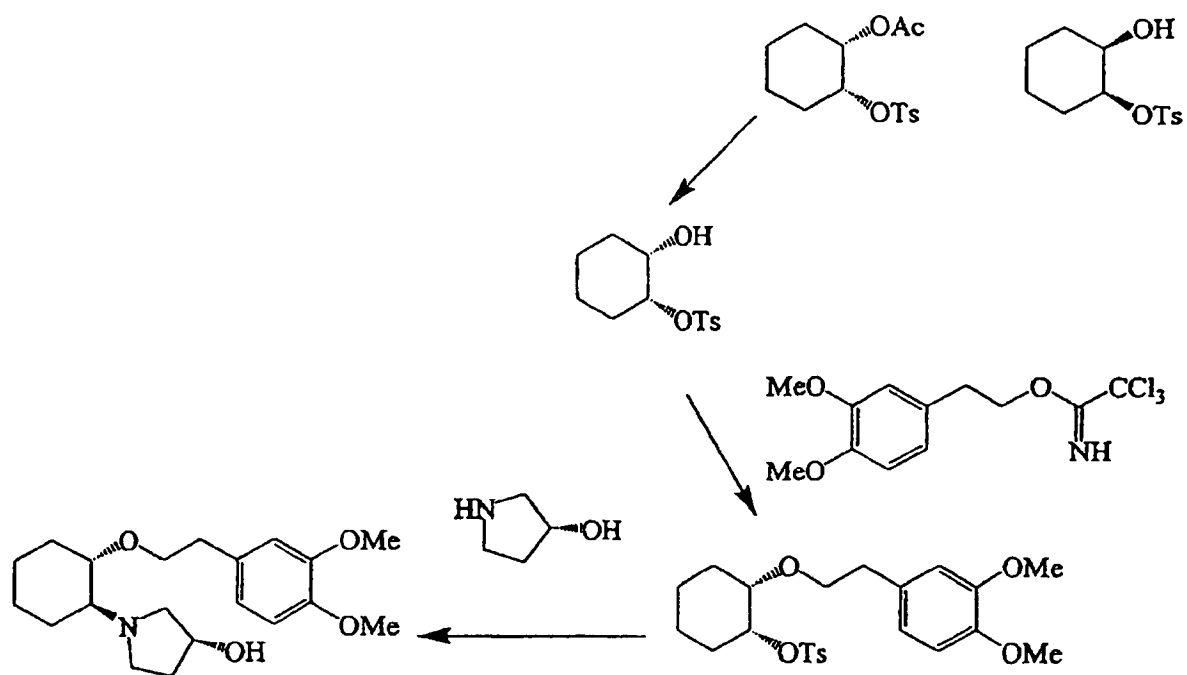


Figura 116

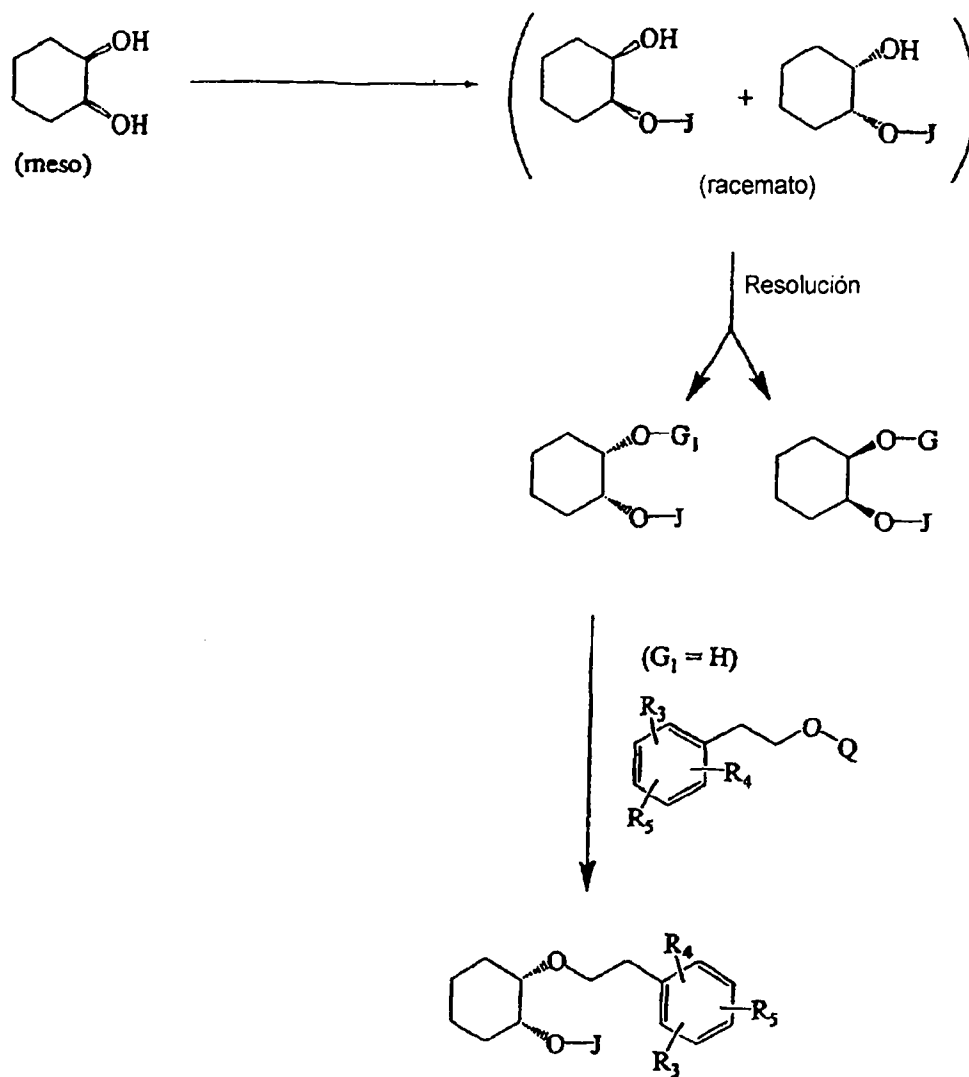


Figura 117

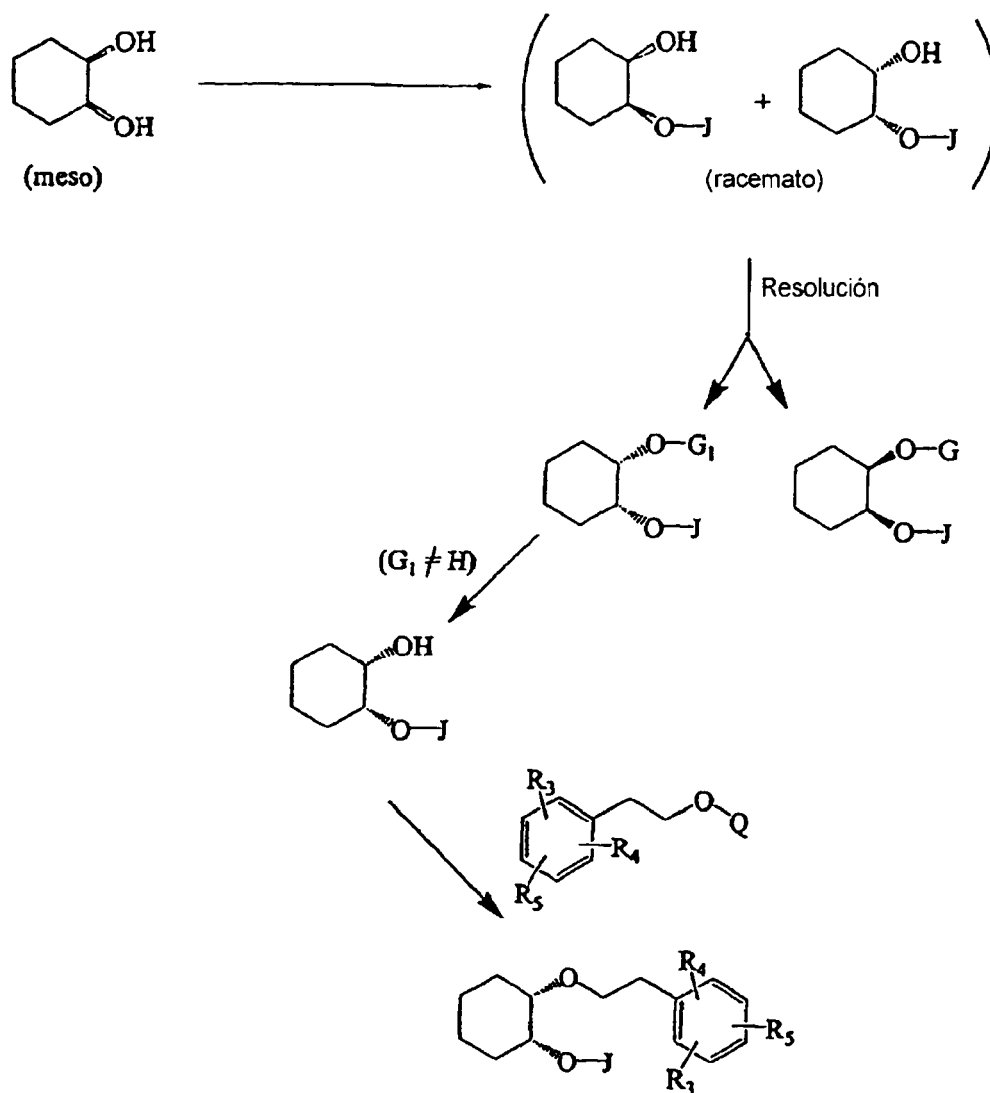


Figura 118

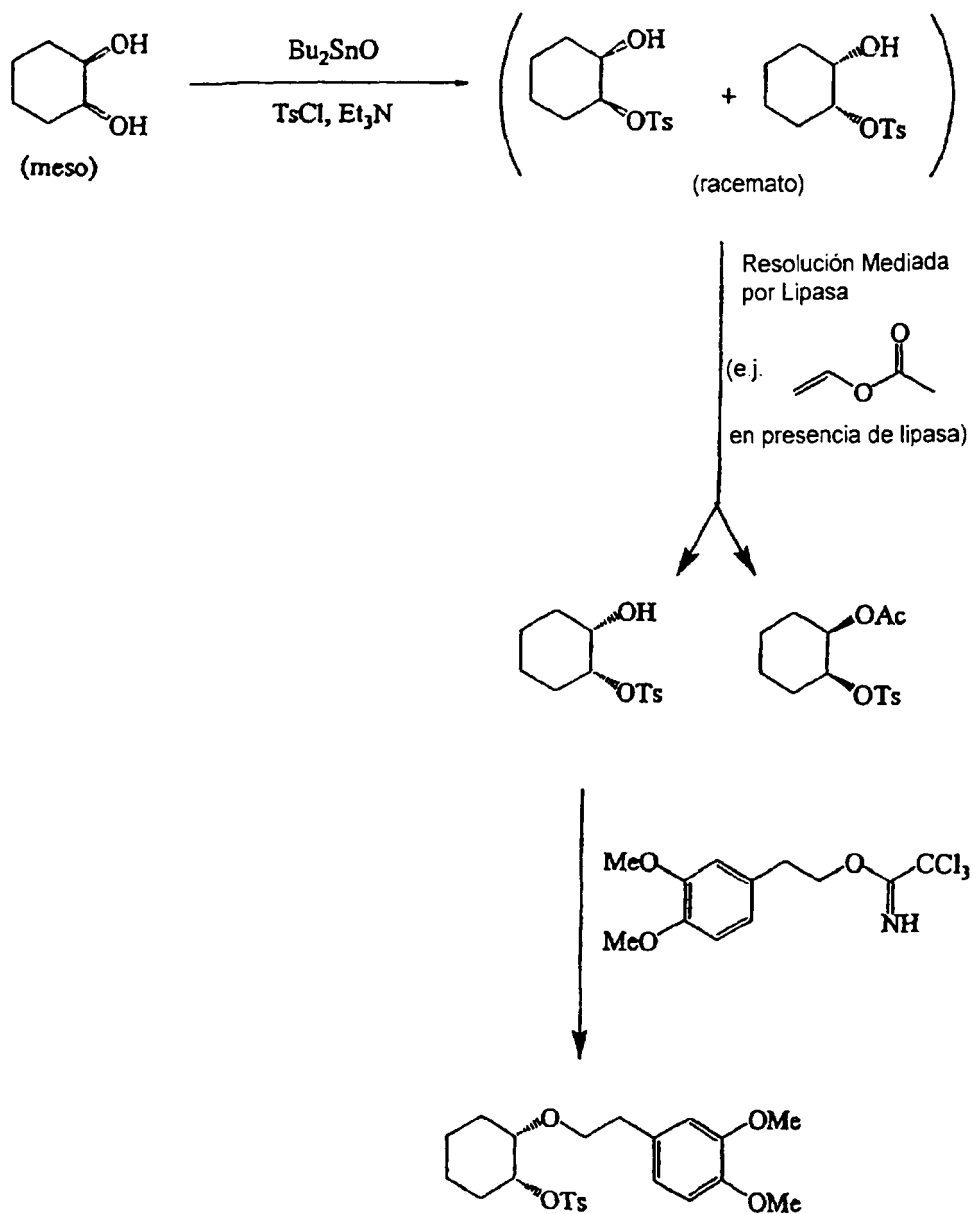


Figura 119

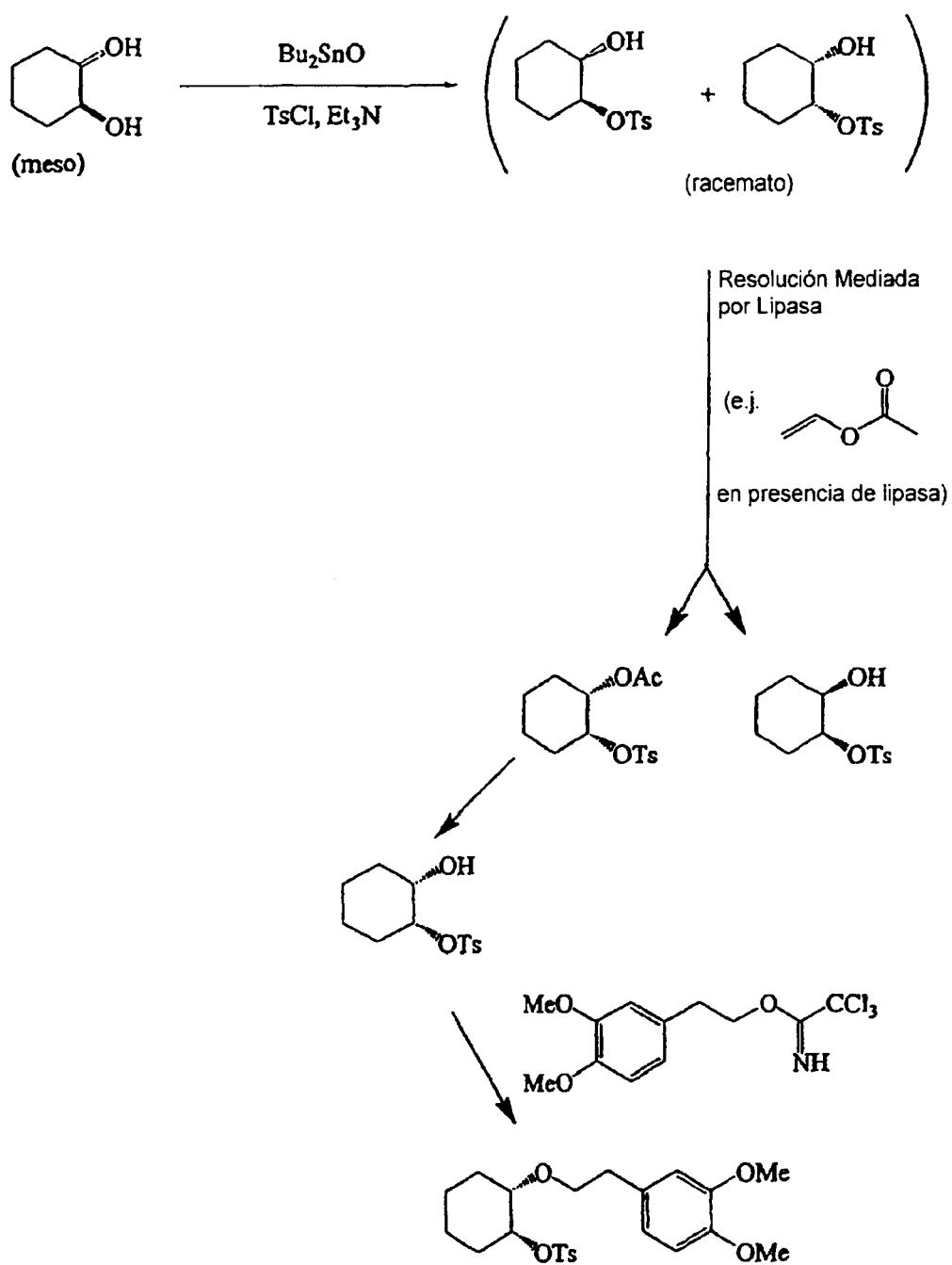


Figura 120

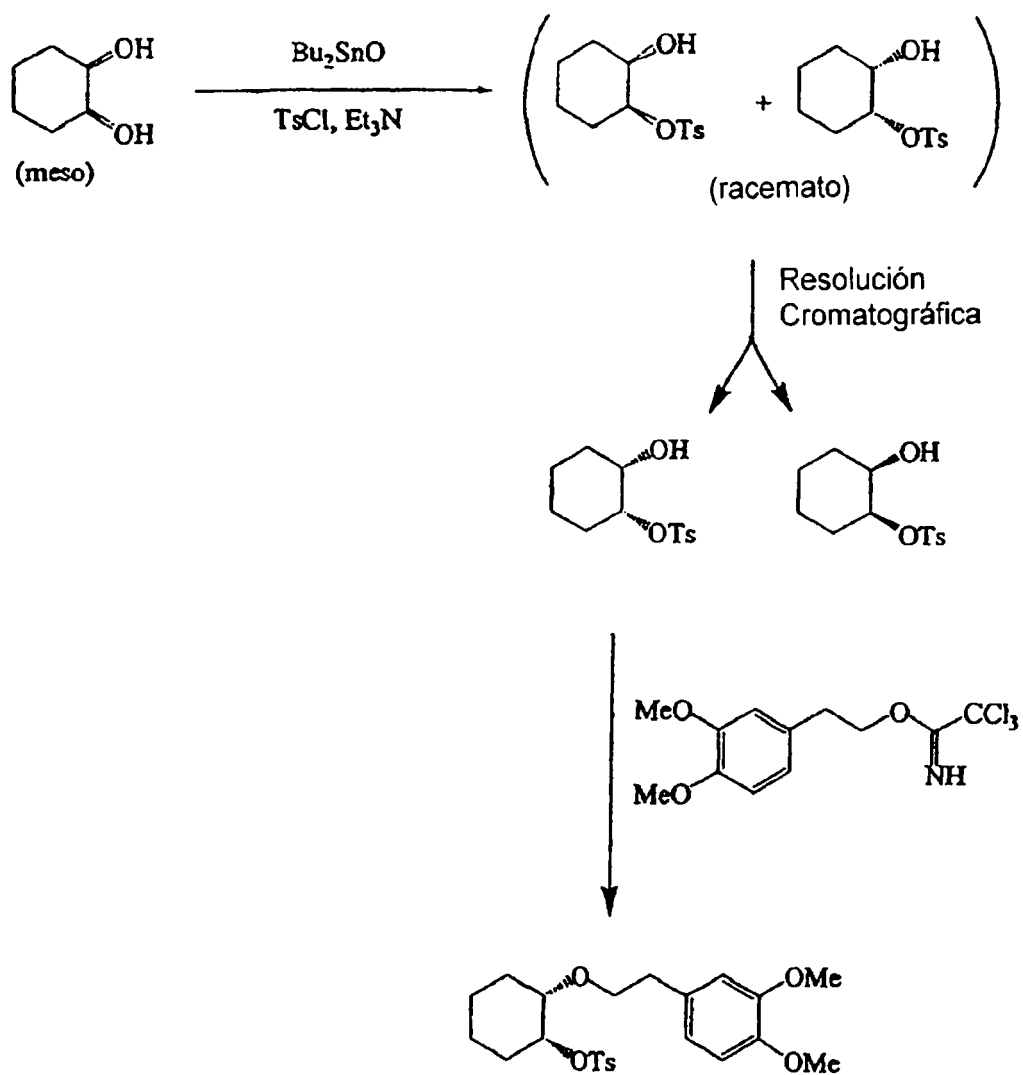


Figura 121

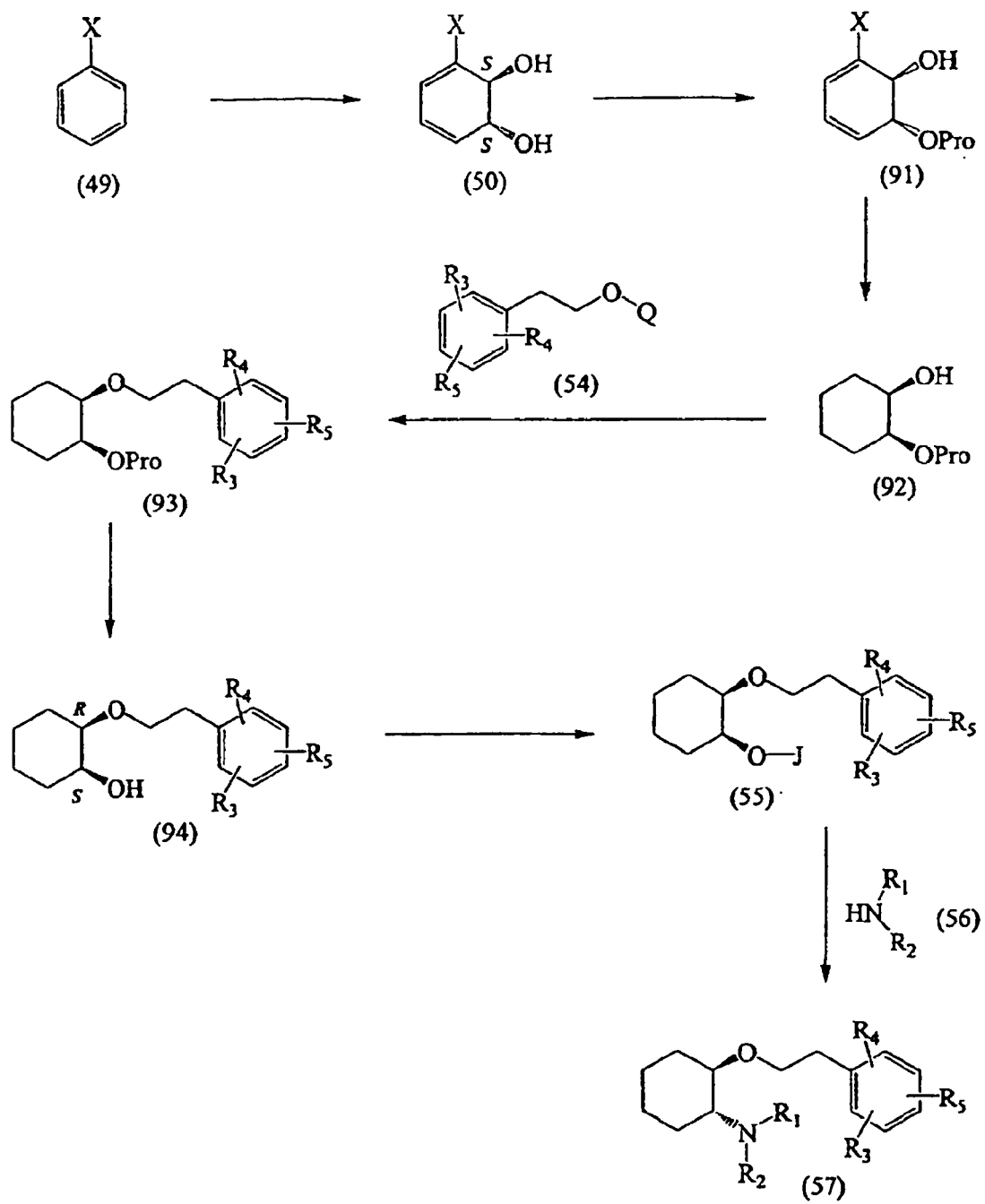


Figura 122

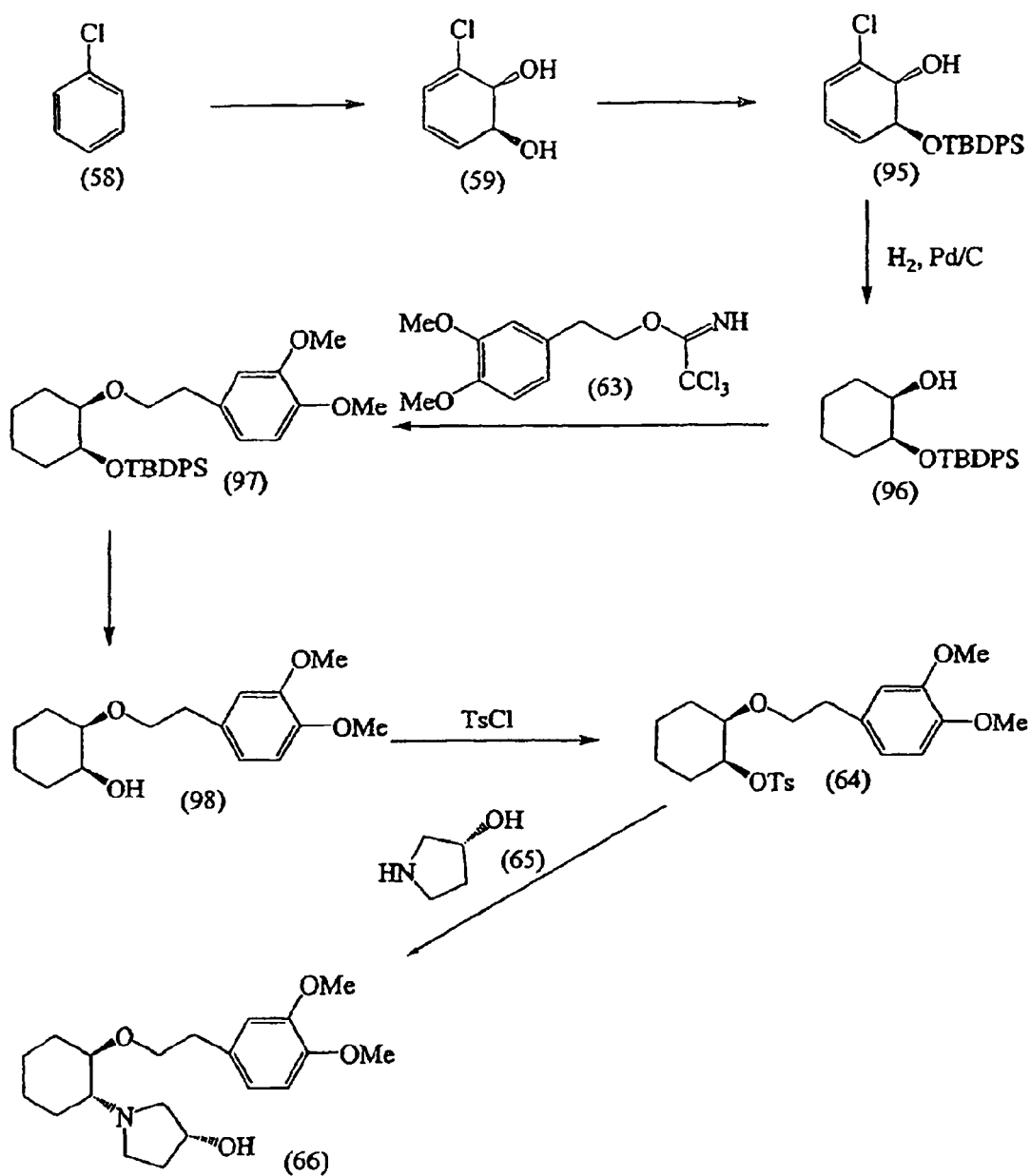


Figure 23

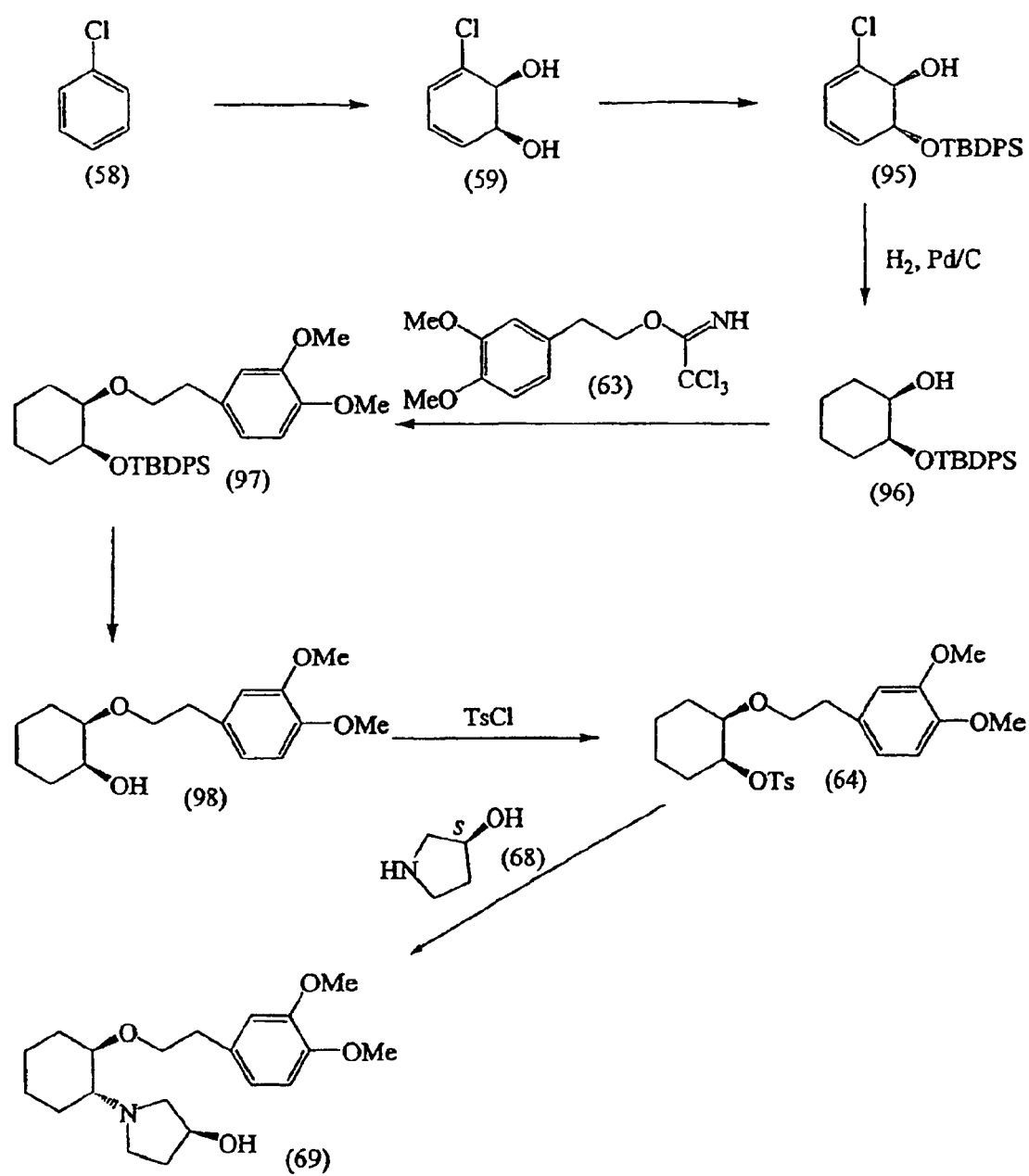


Figura 124

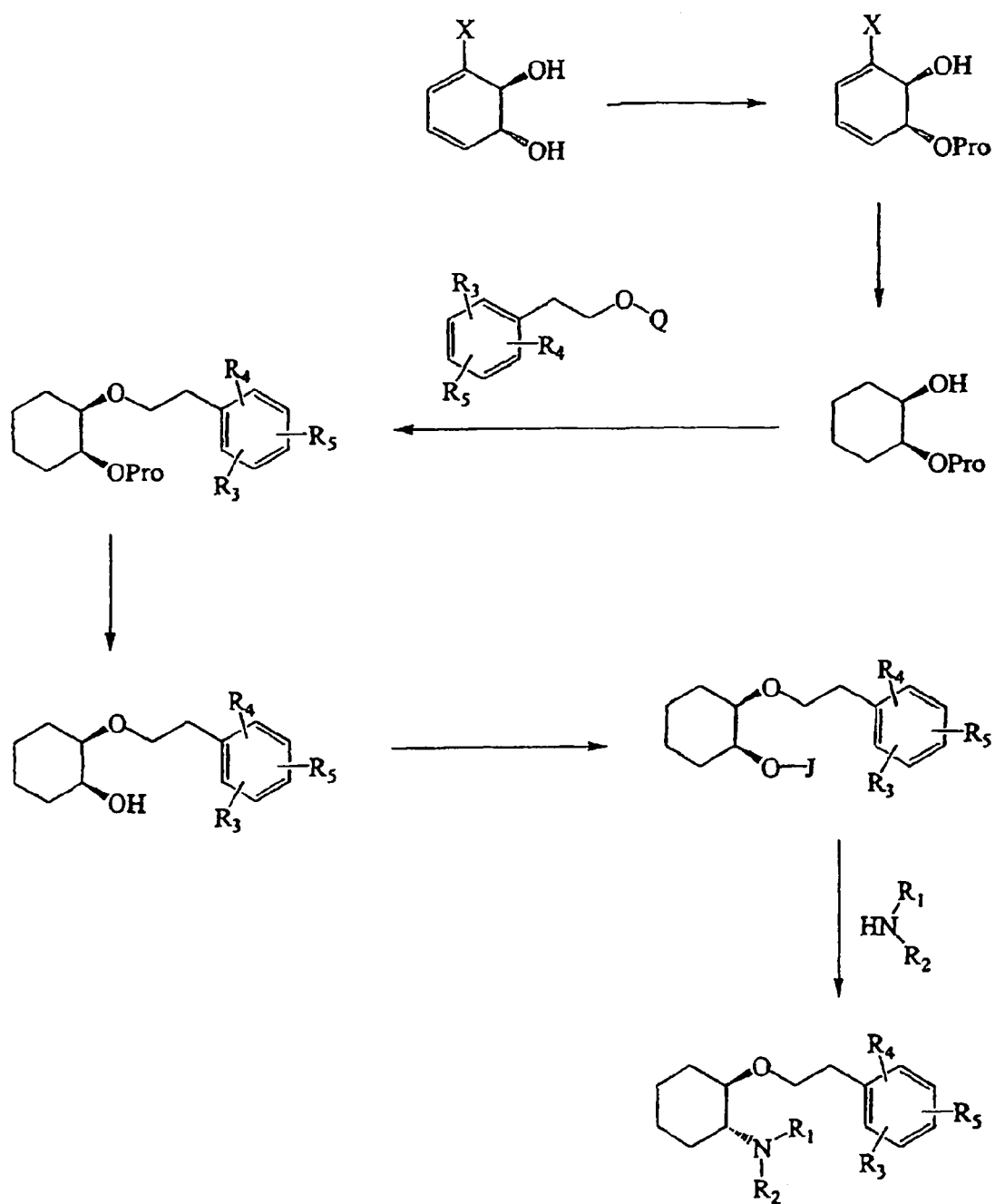


Figura 125

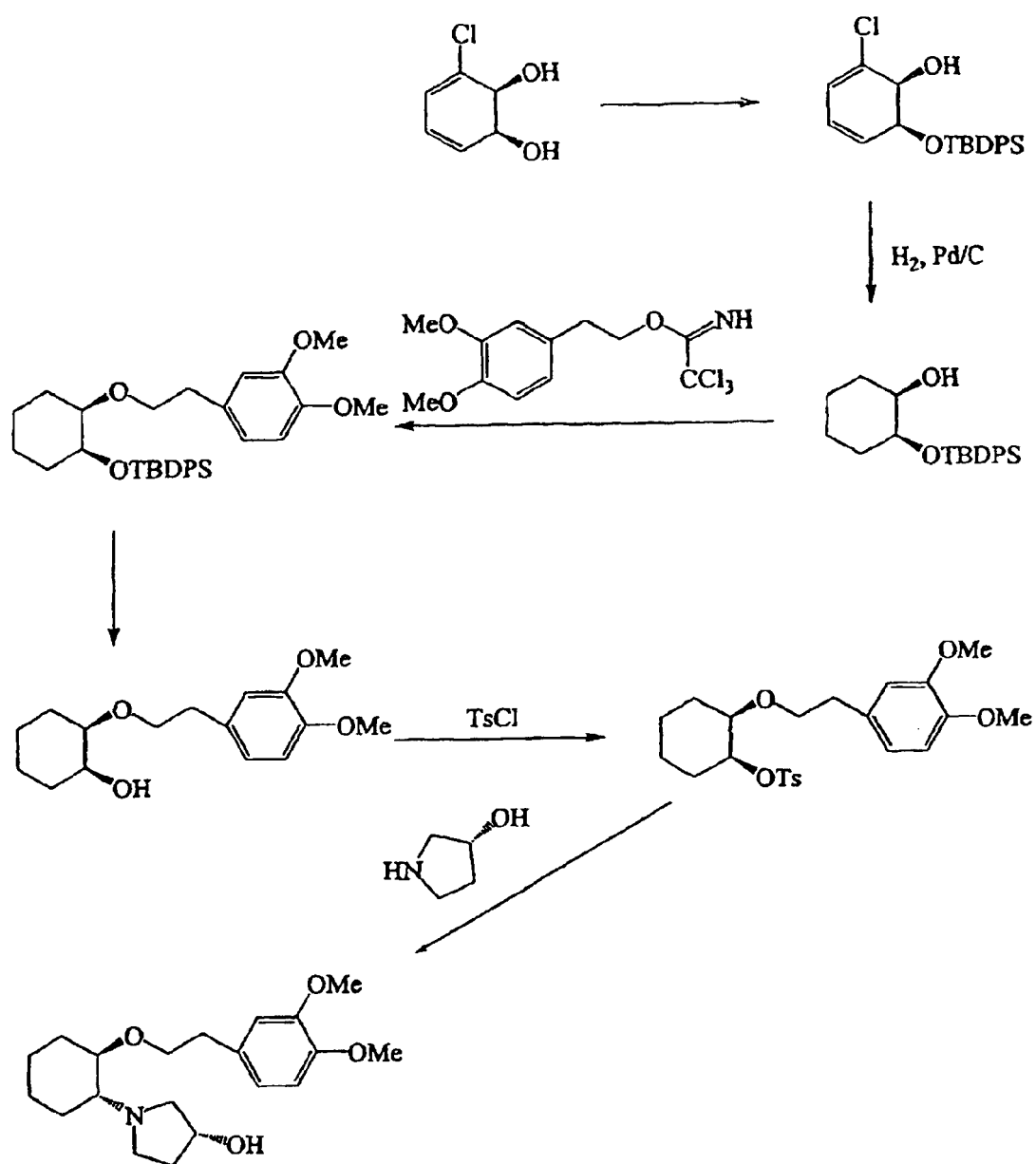


Figura 126

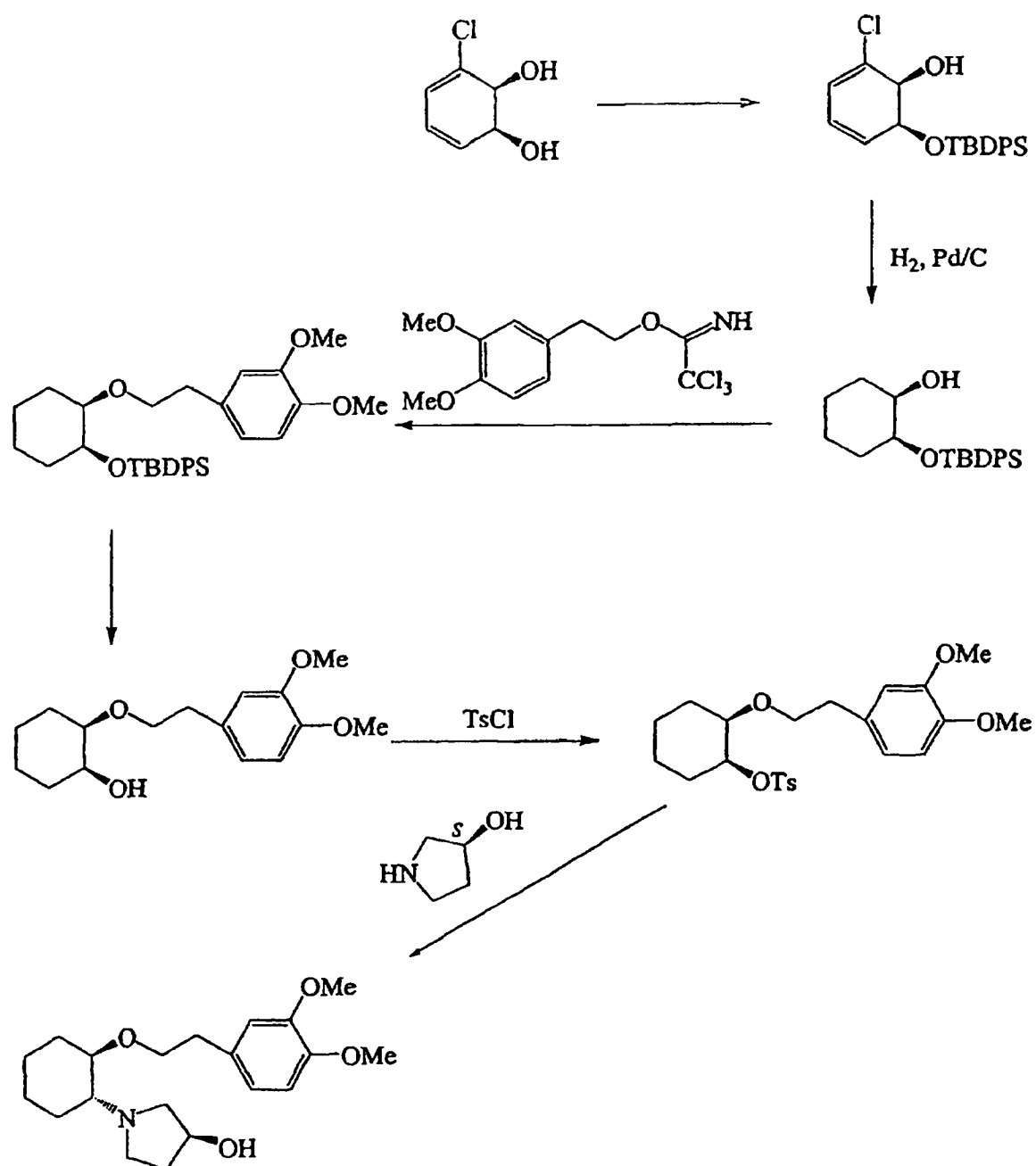


Figura 127

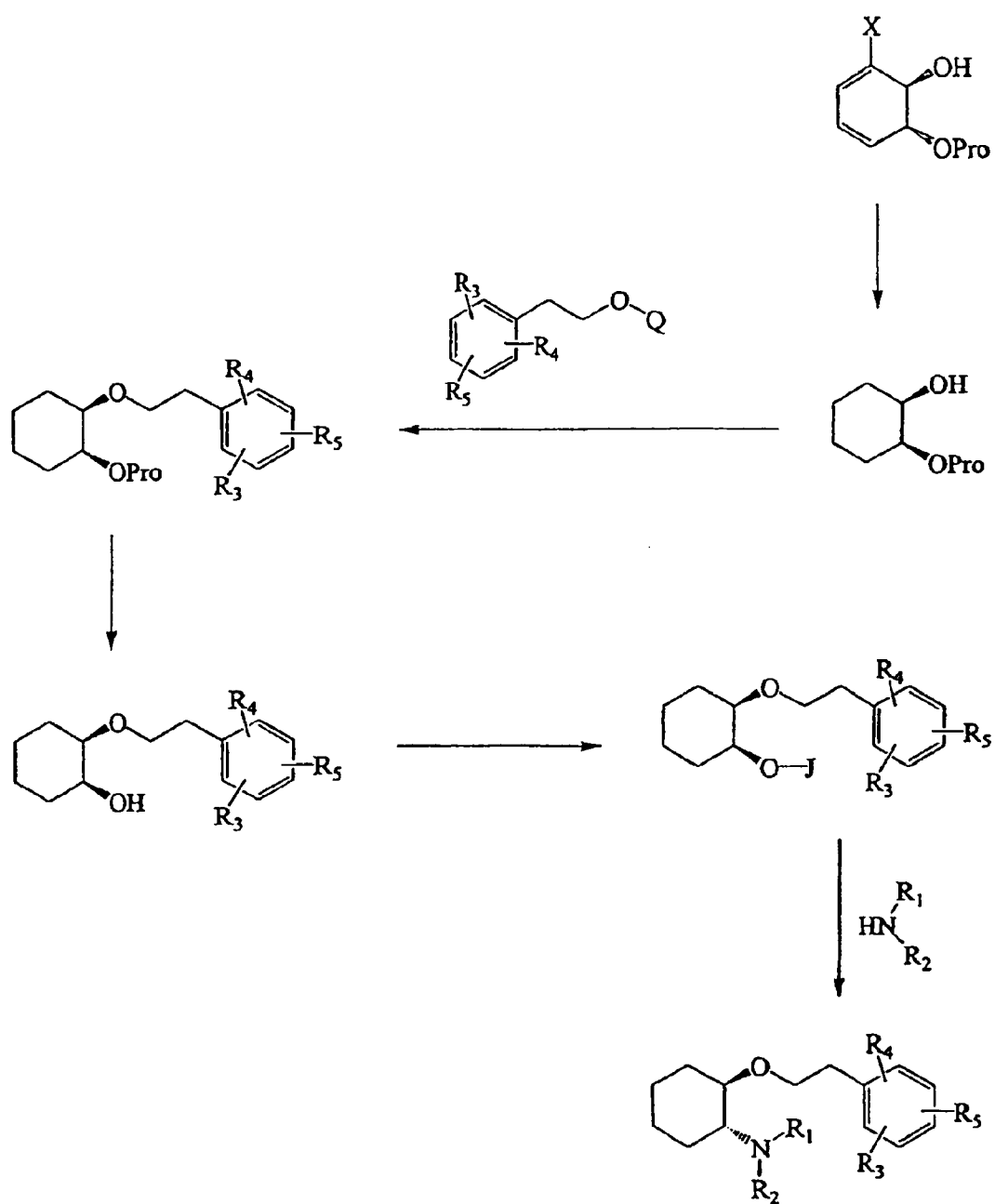


Figura 128

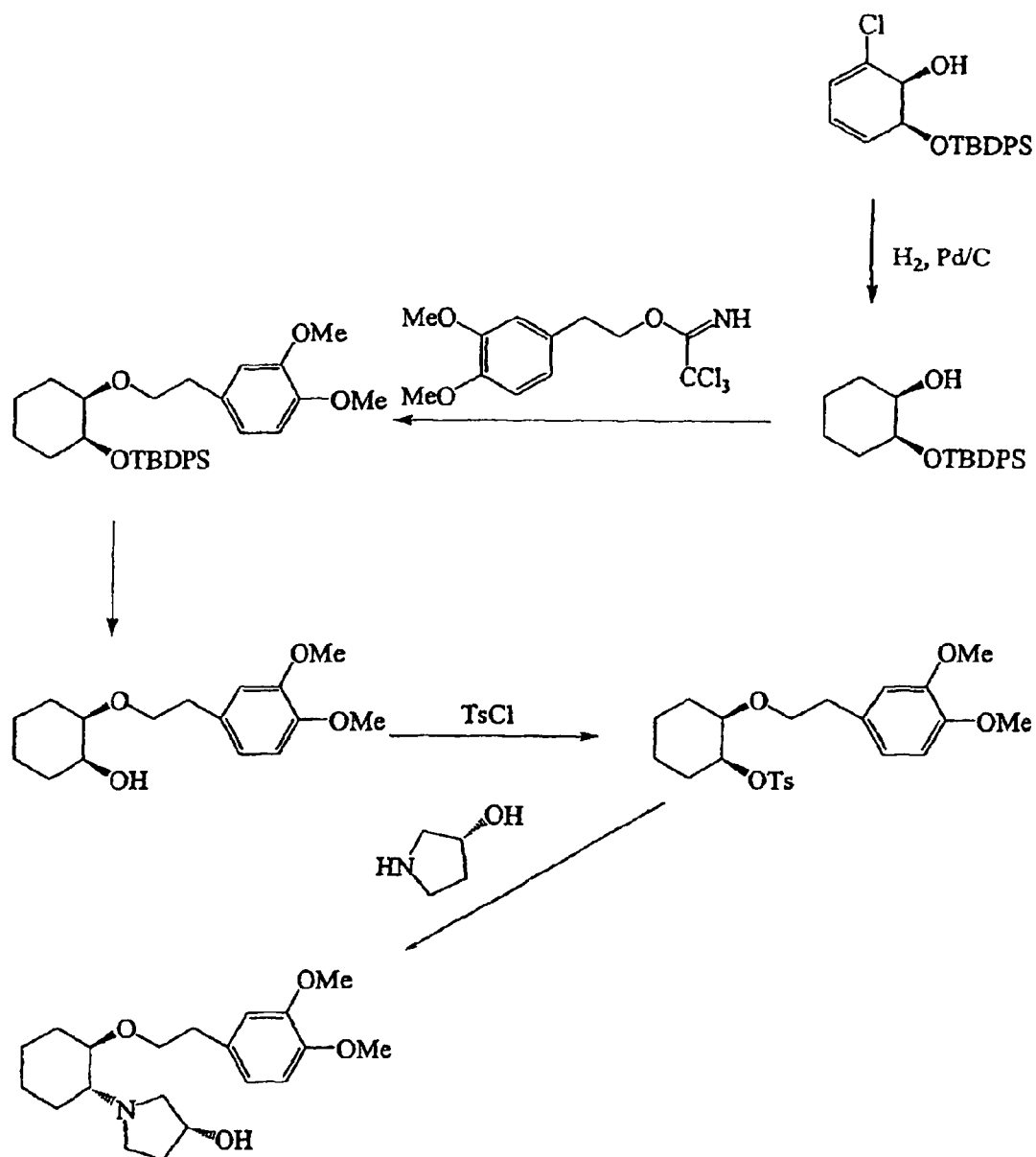


Figura 129

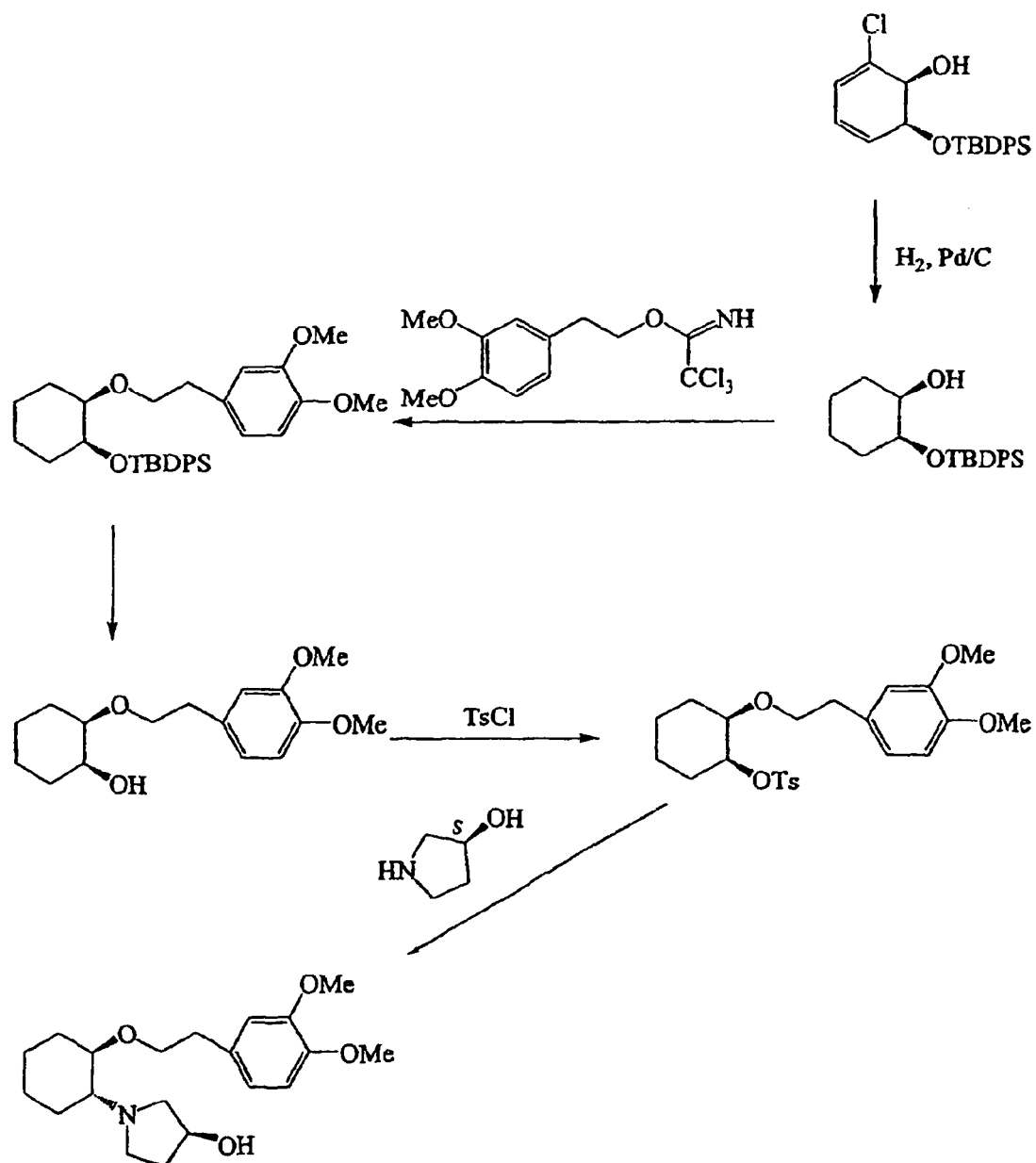


Figura 130

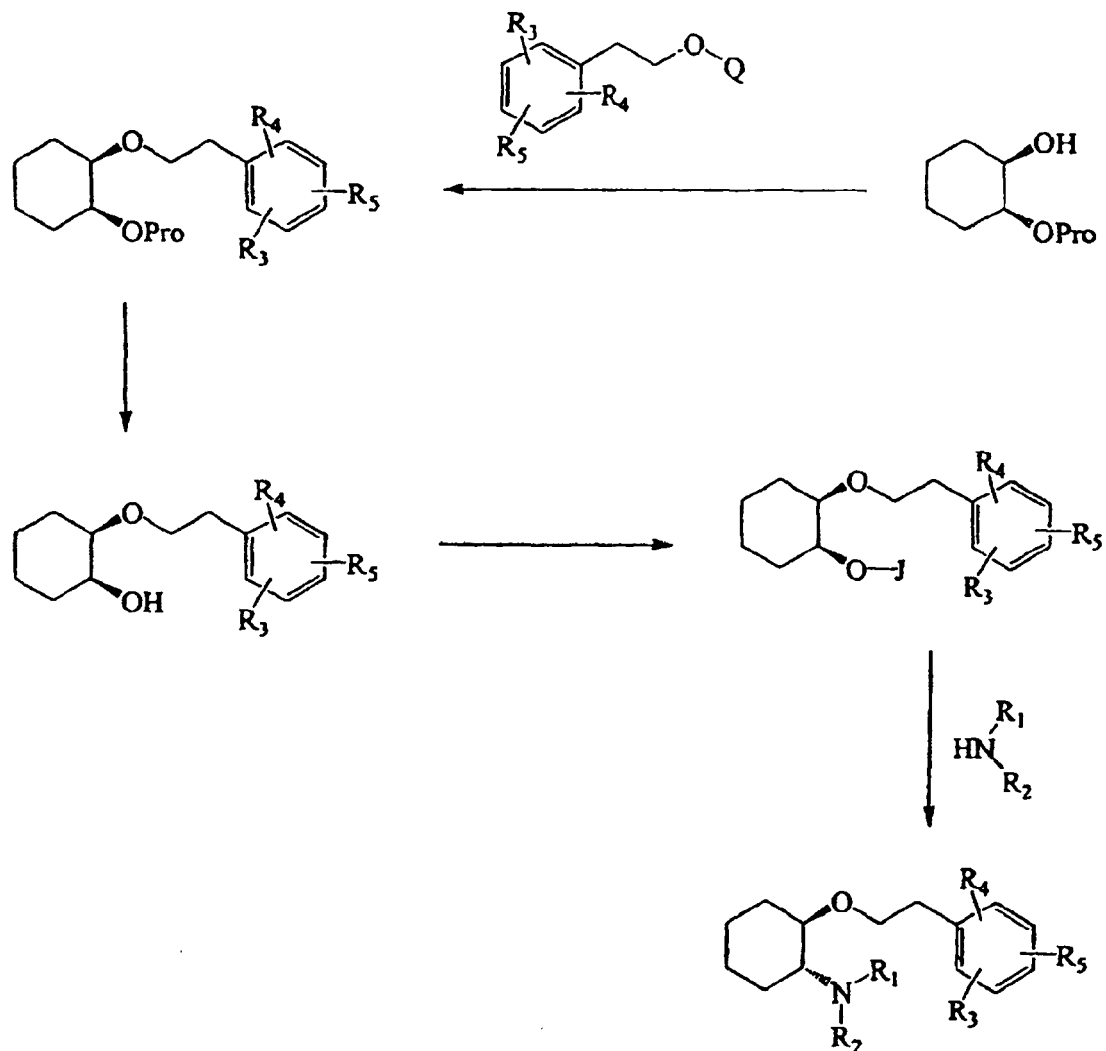


Figura 131

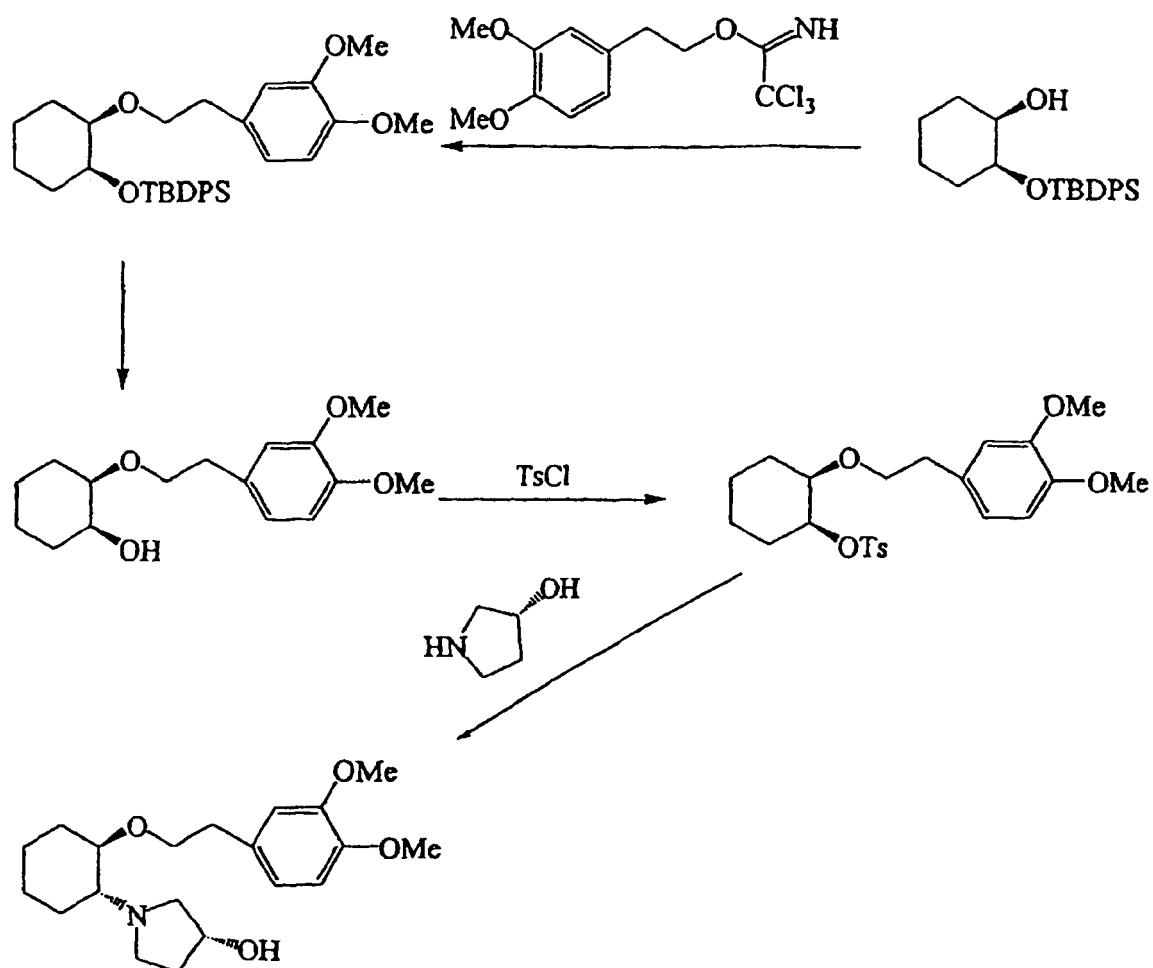


Figura 133

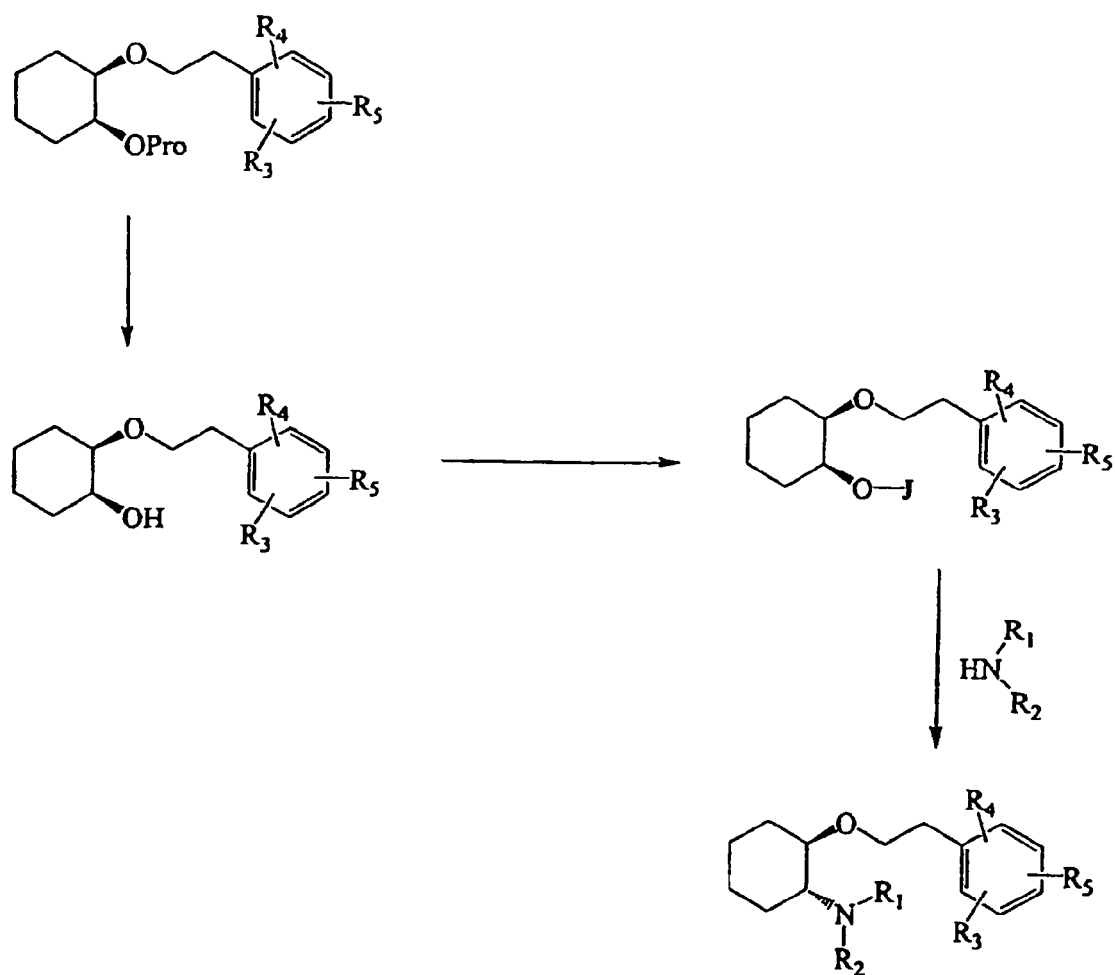


Figura 134

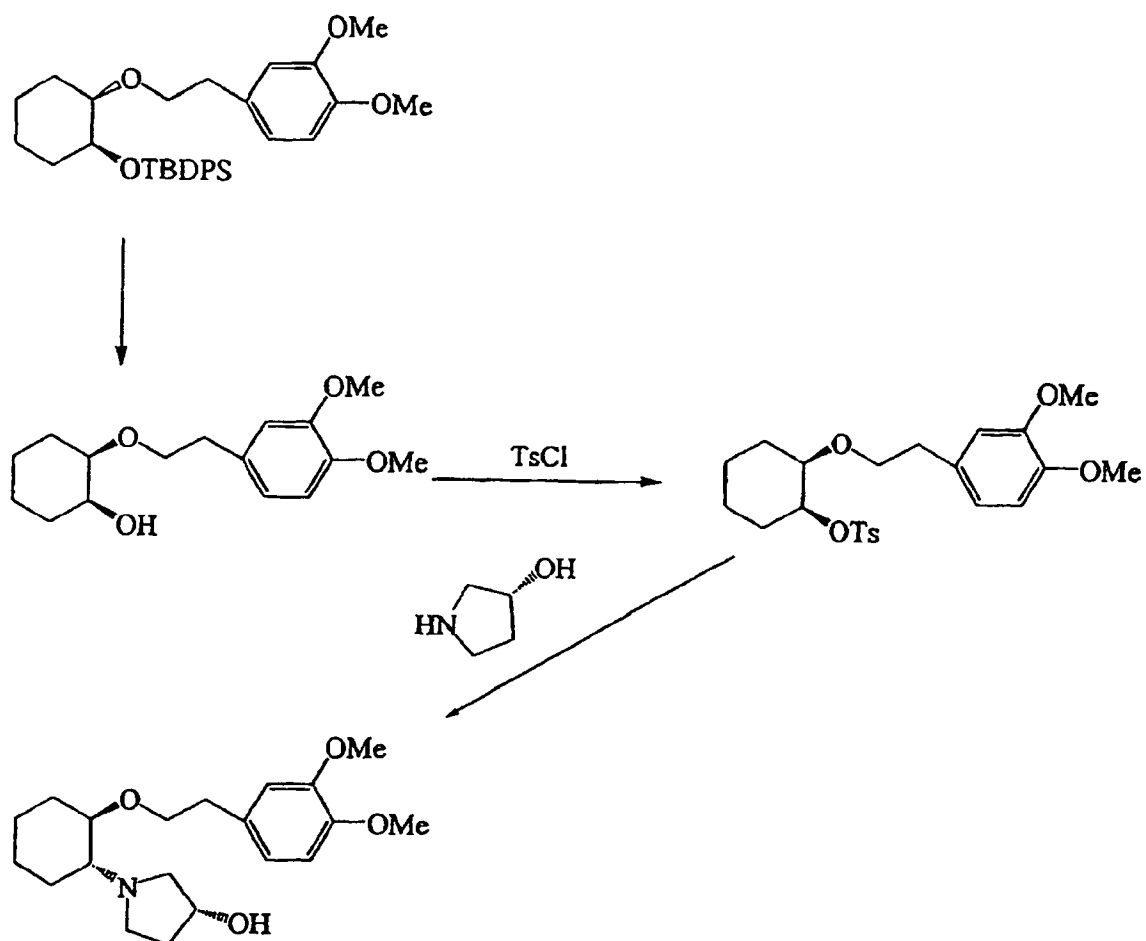


Figura 135

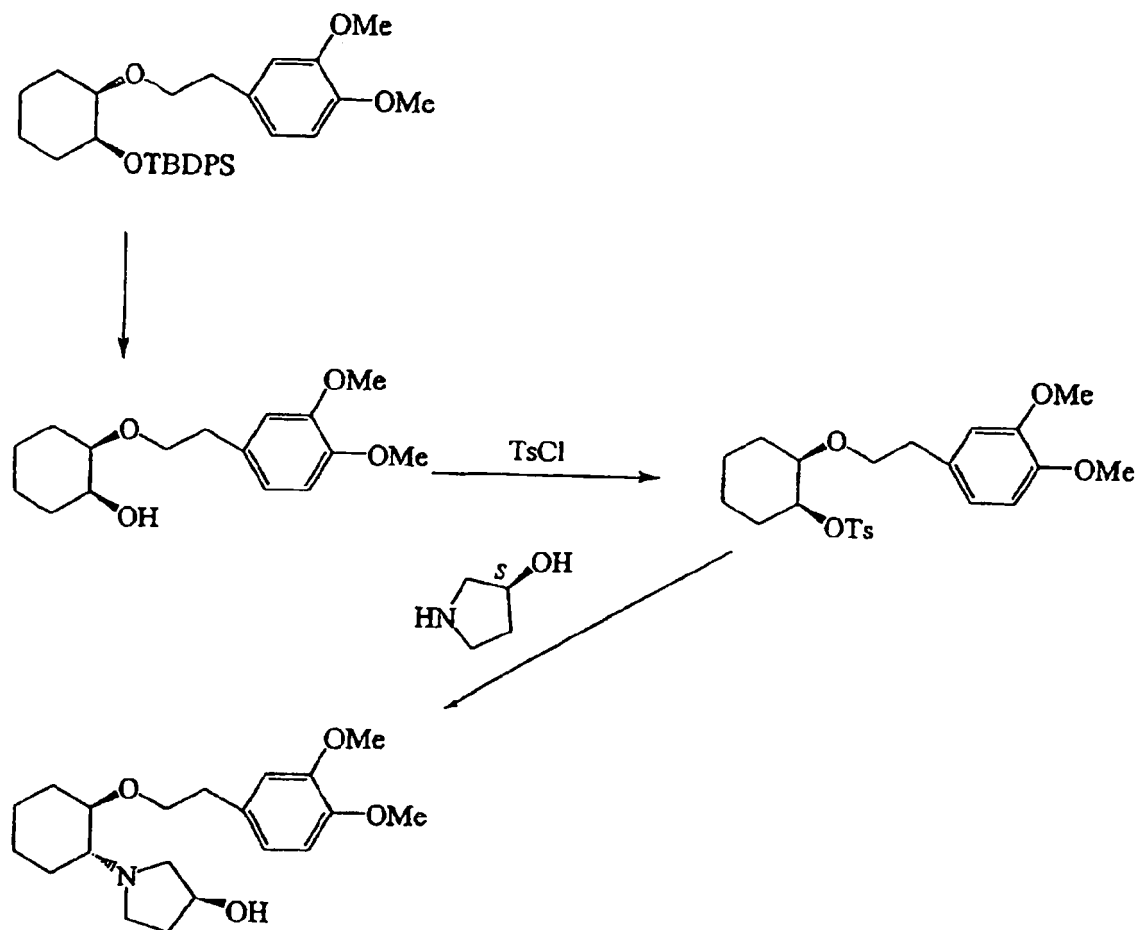


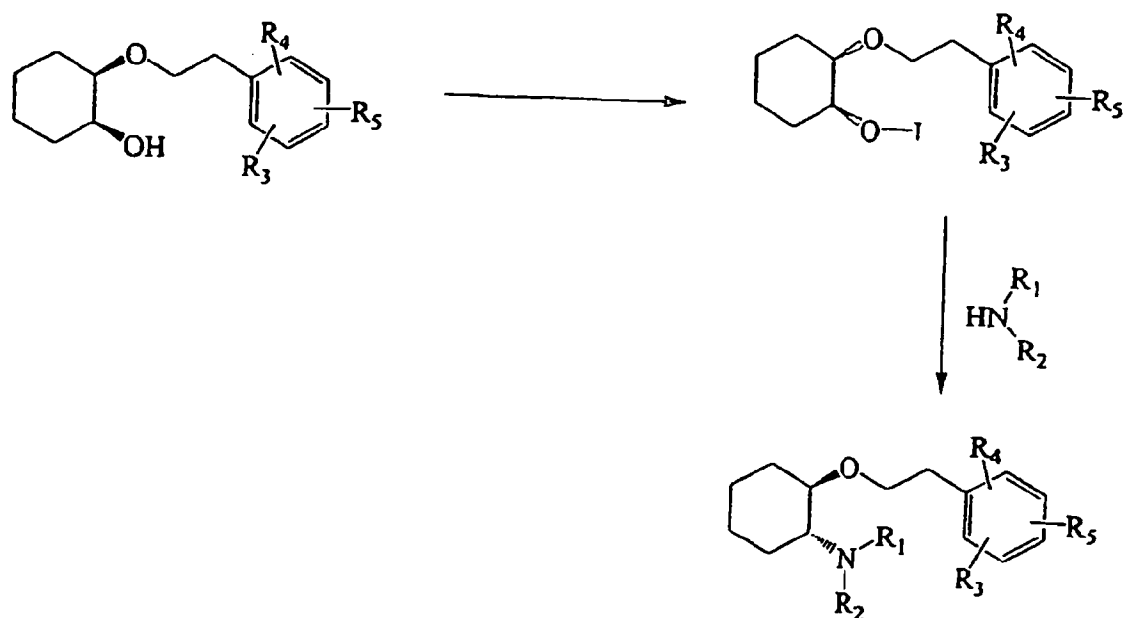
Figura 136

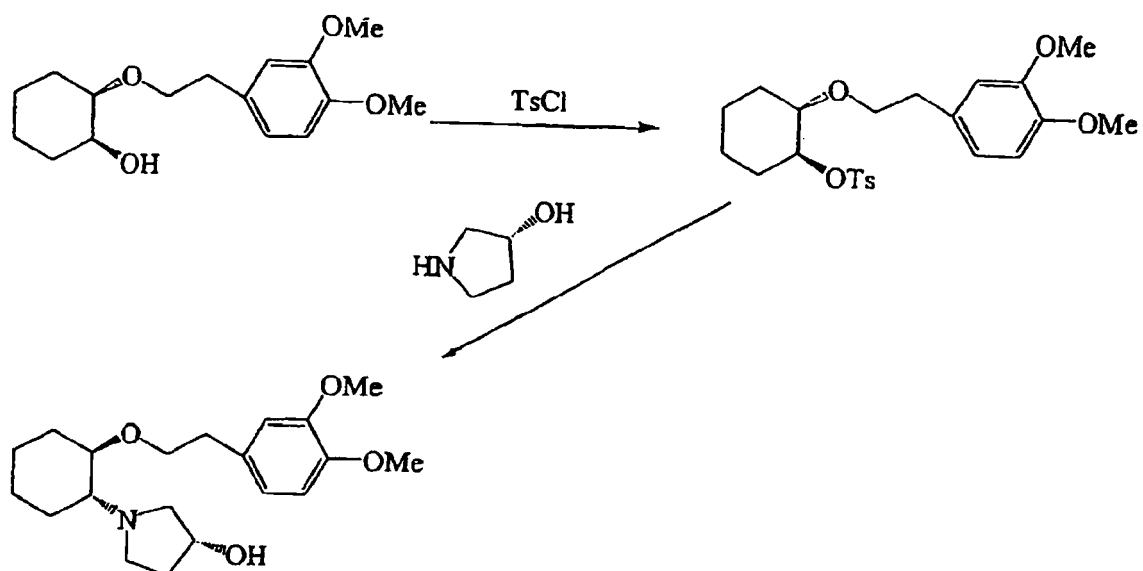
Figura 137

Figura 138

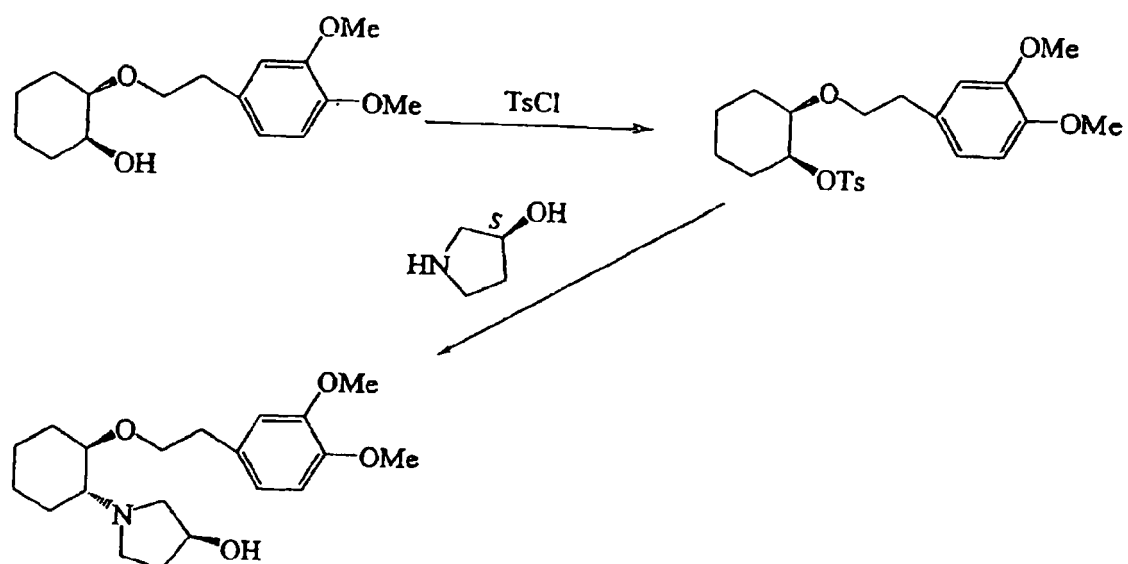


Figura 139

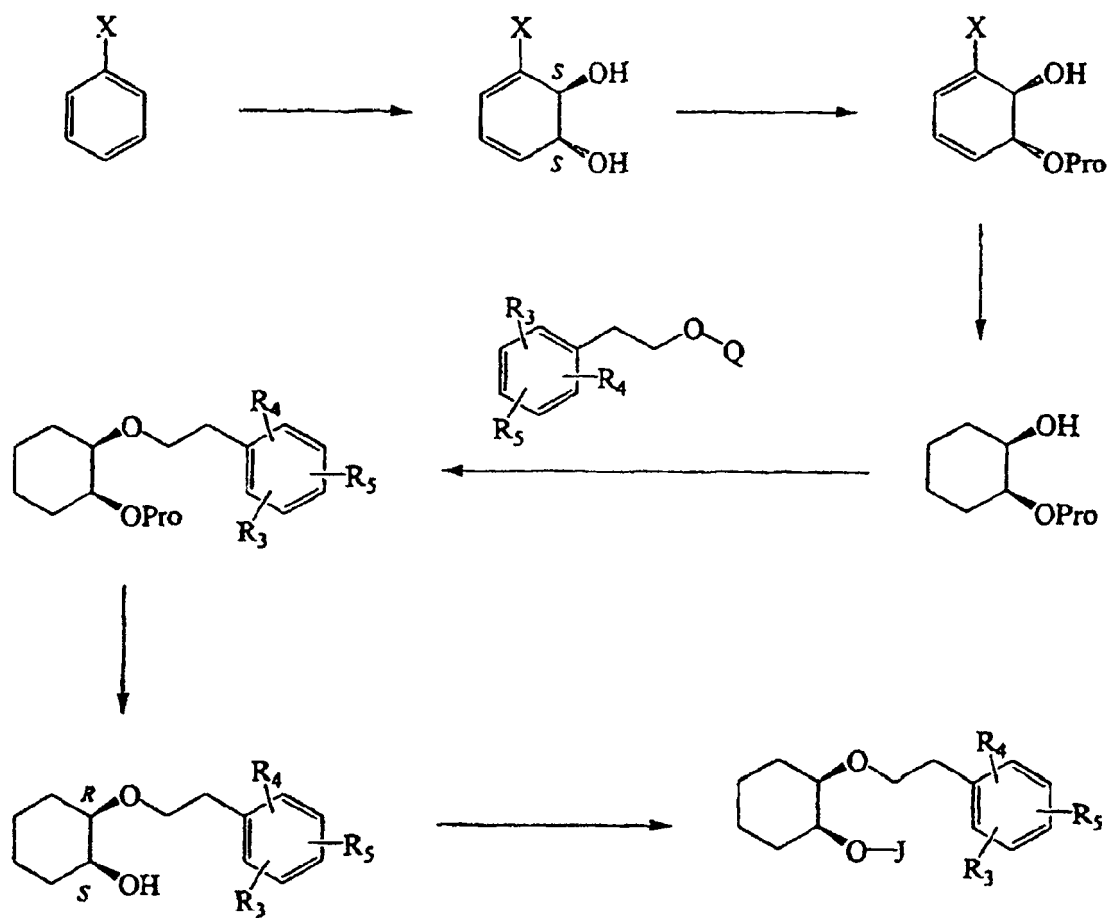


Figura 140

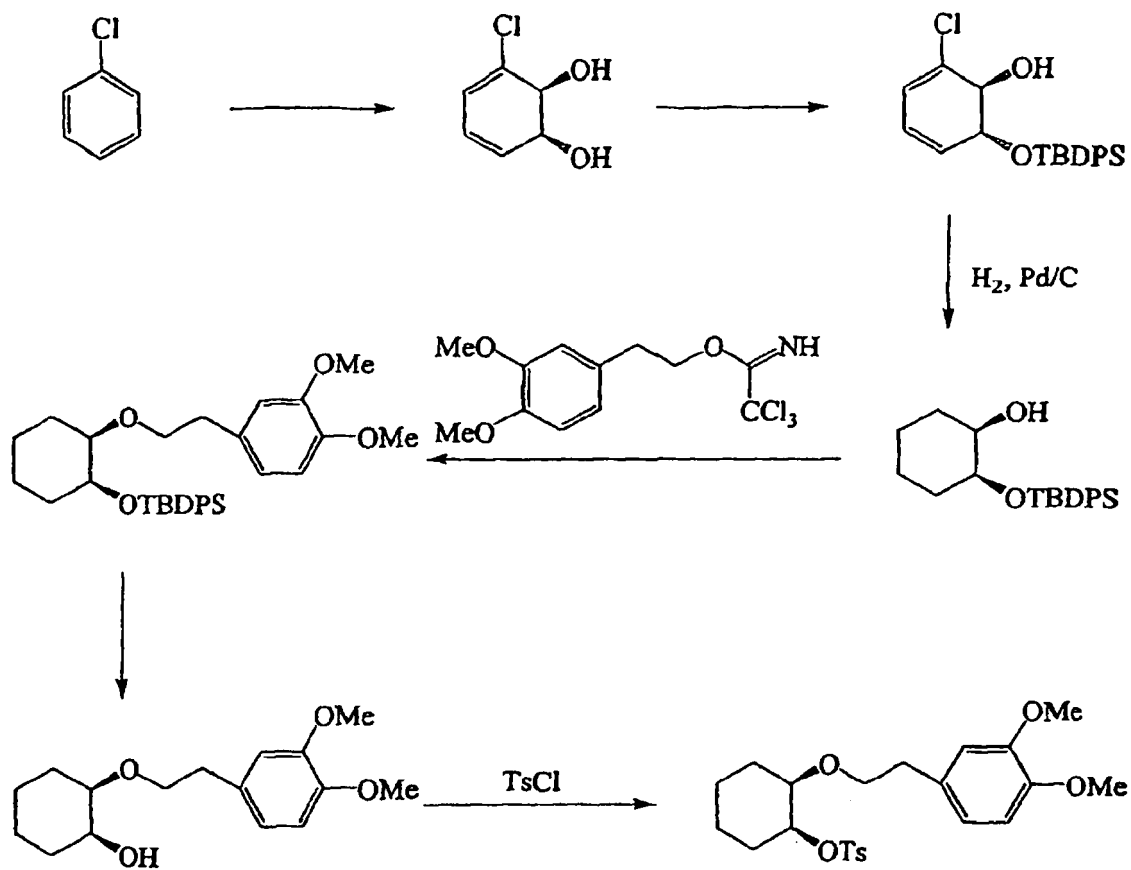


Figura 141

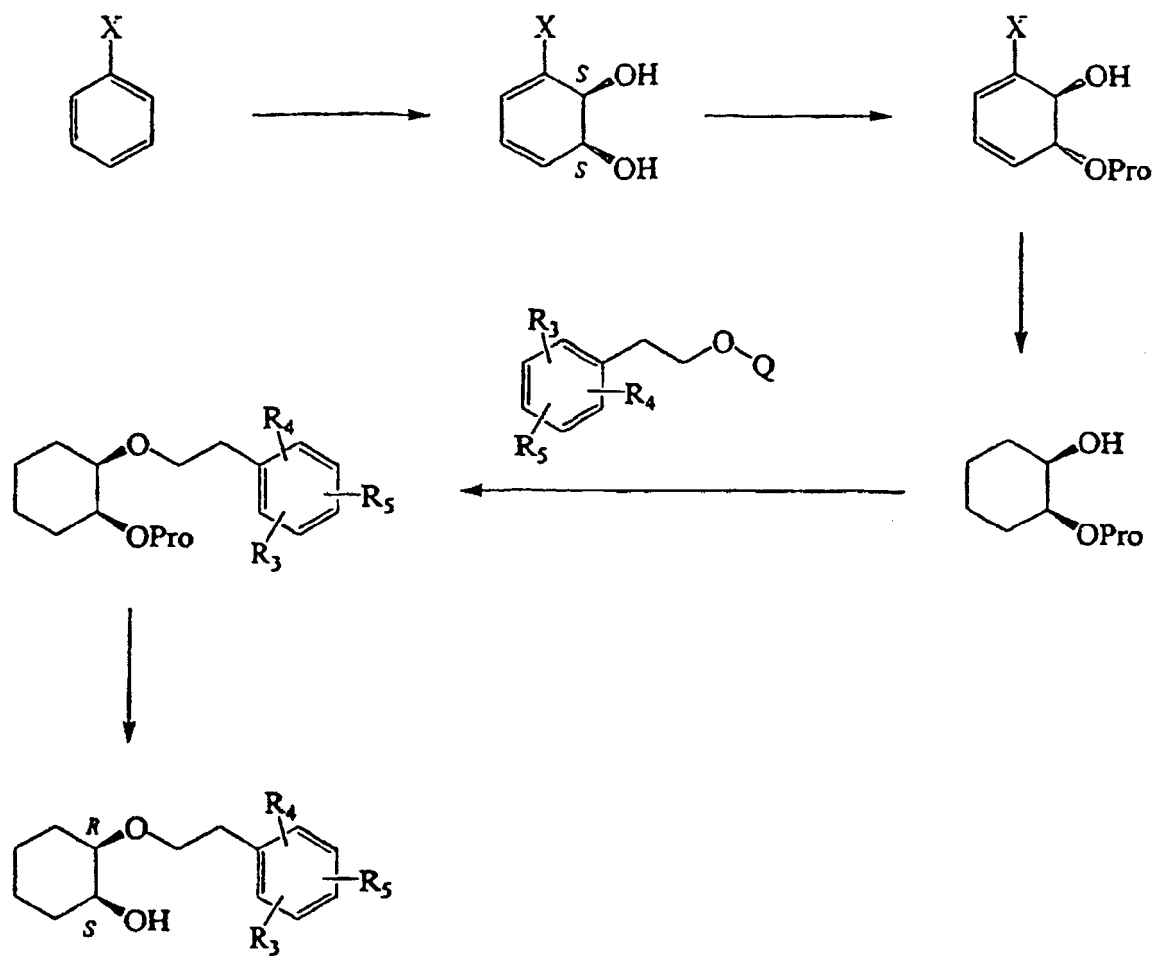


Figura 142

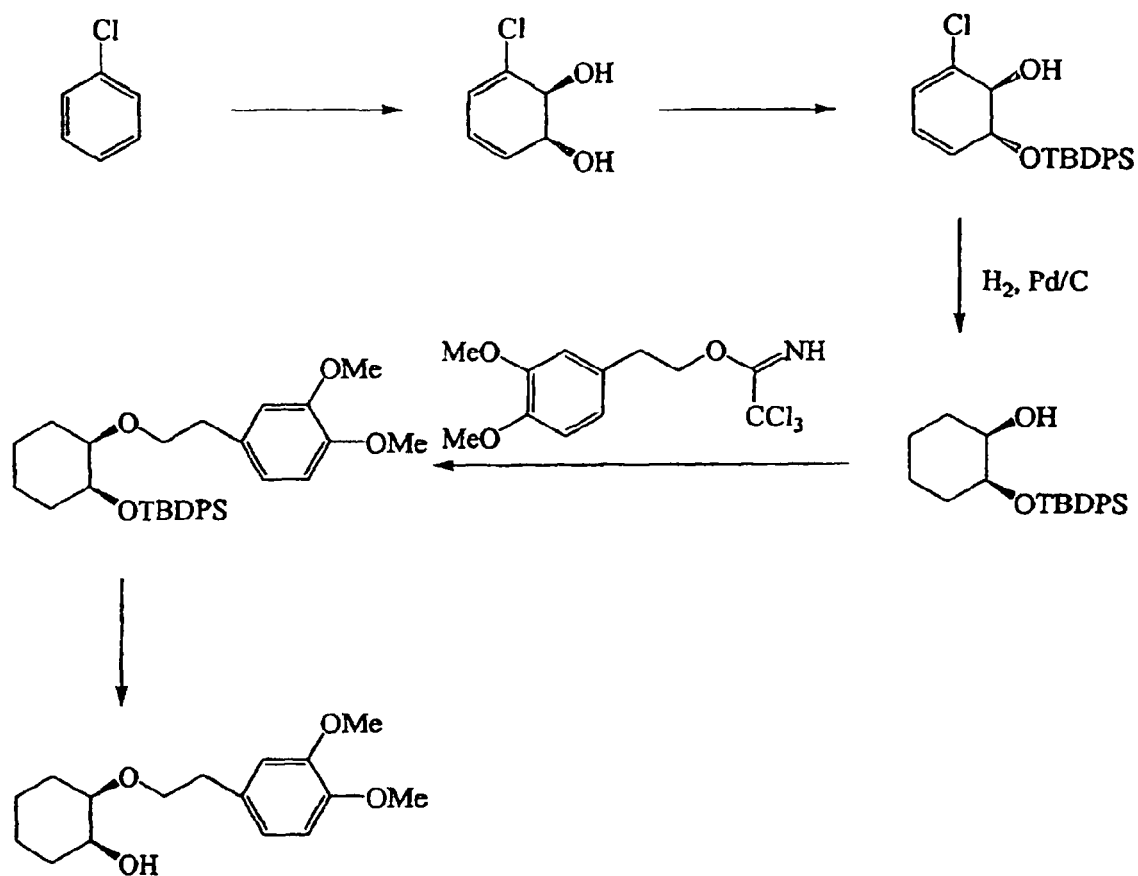


Figura 143

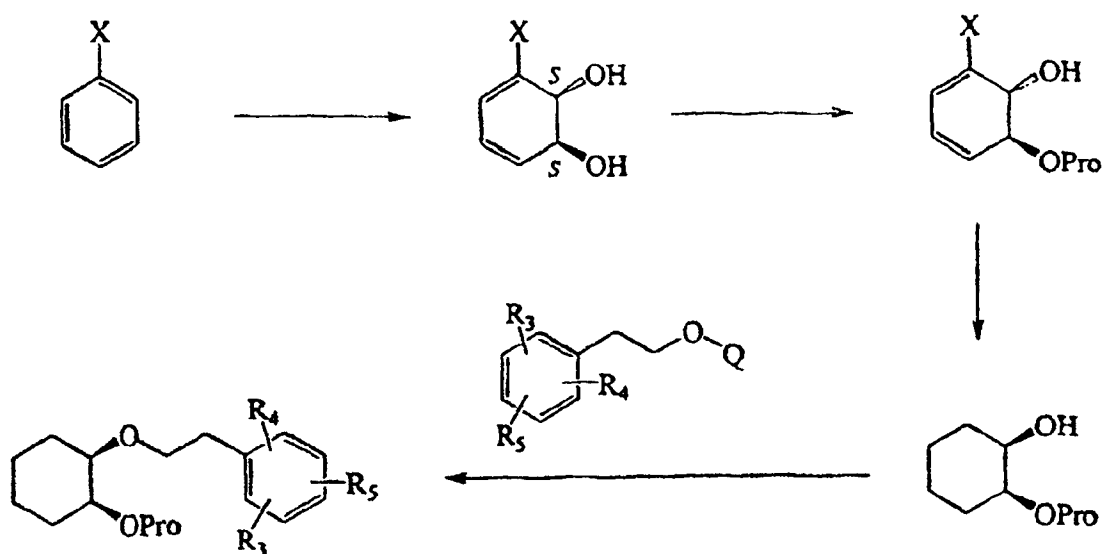


Figura 144

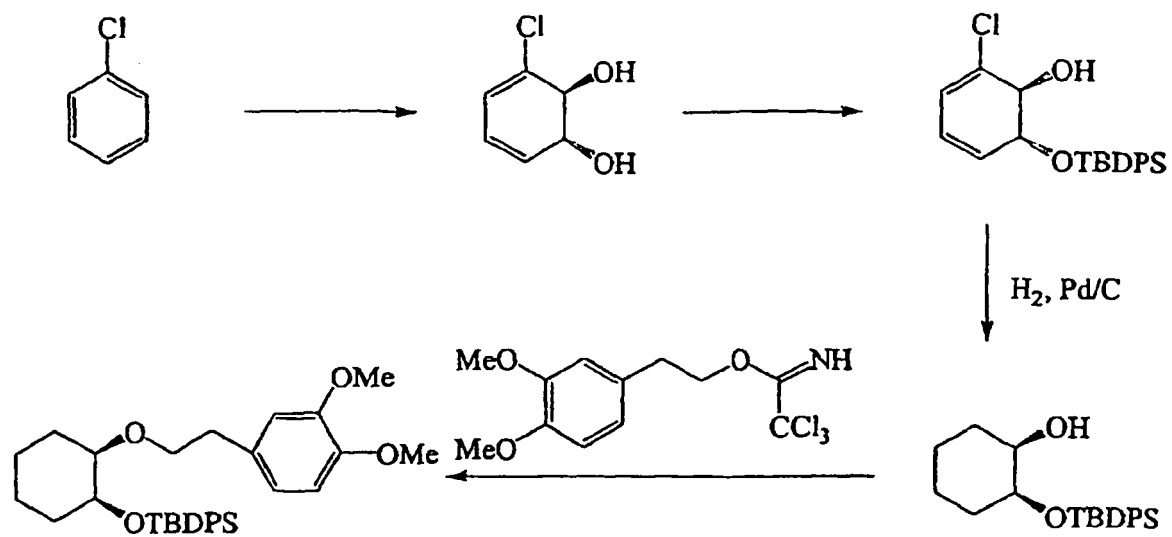


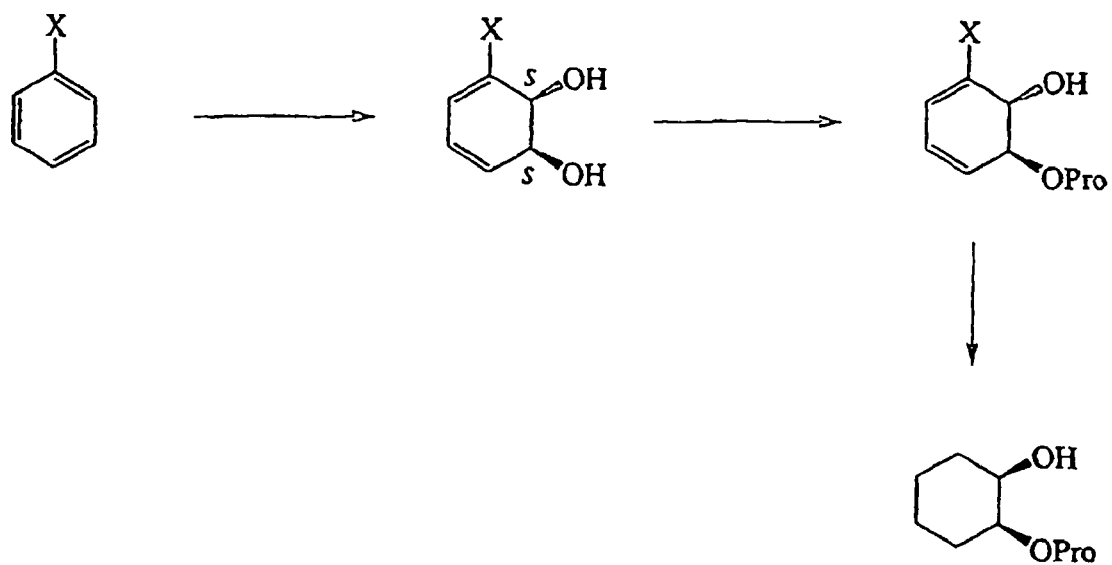
Figura 145

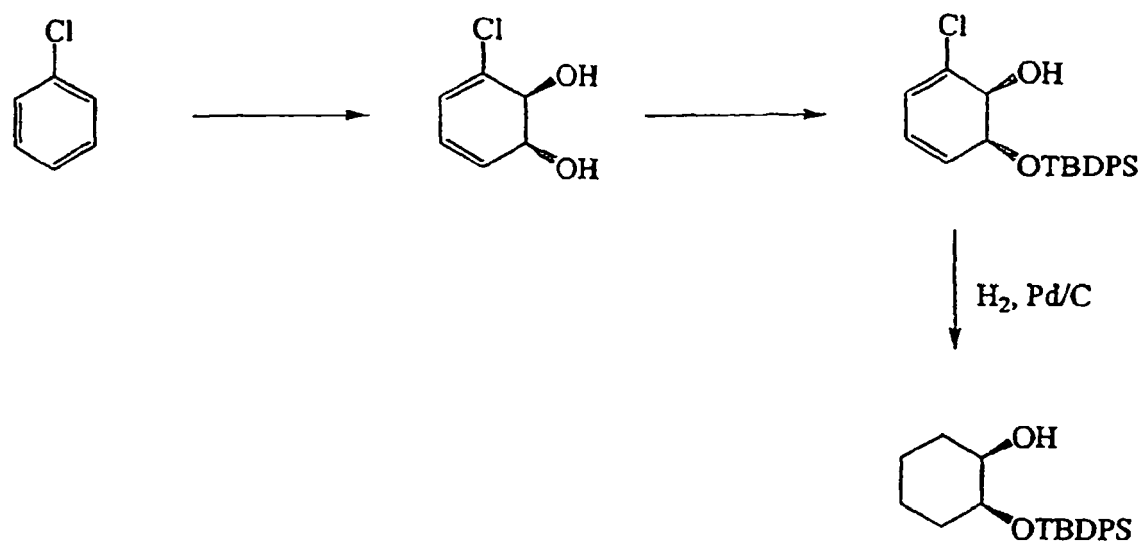
Figura 146

Figura 147

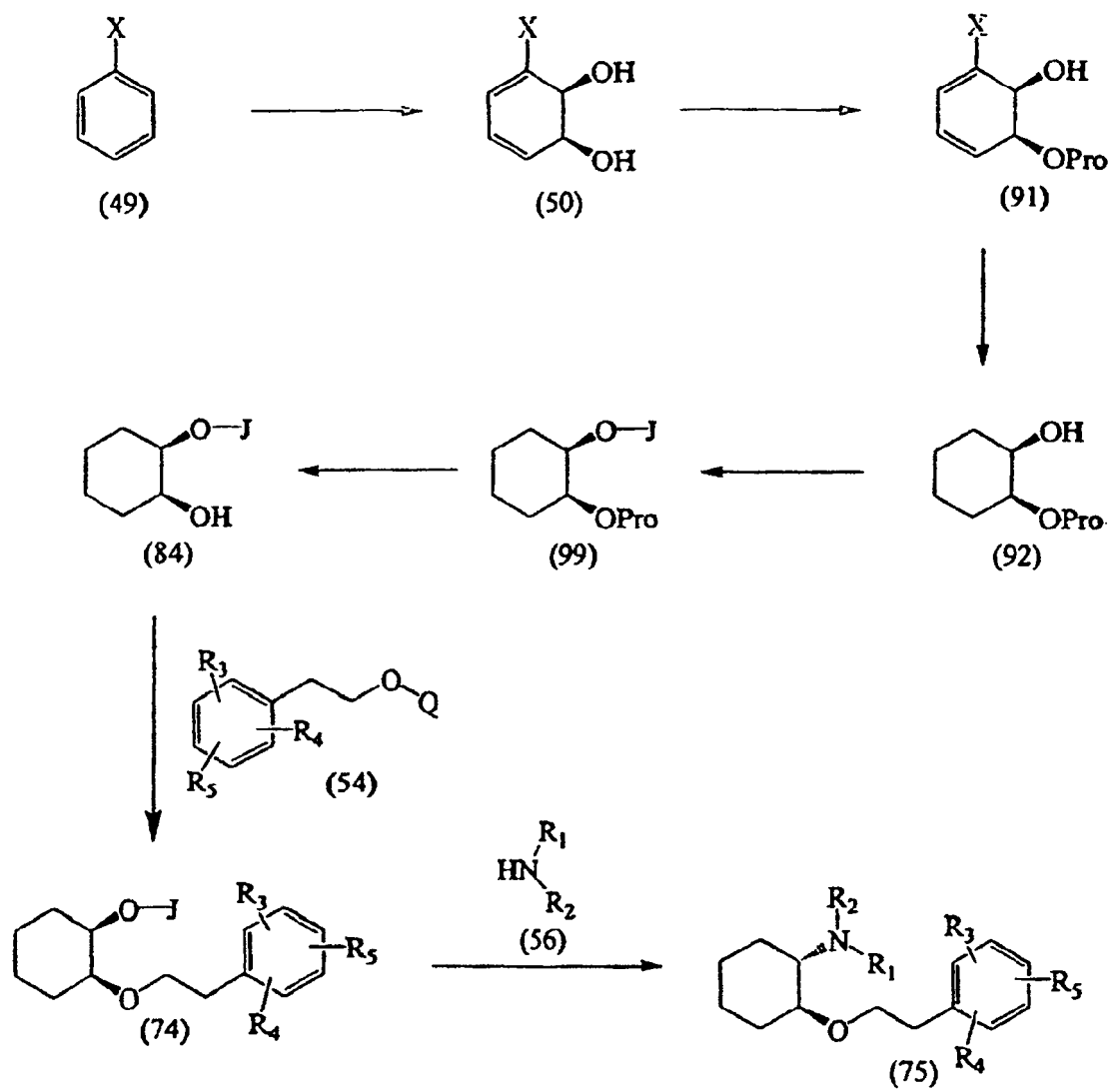


Figura 148

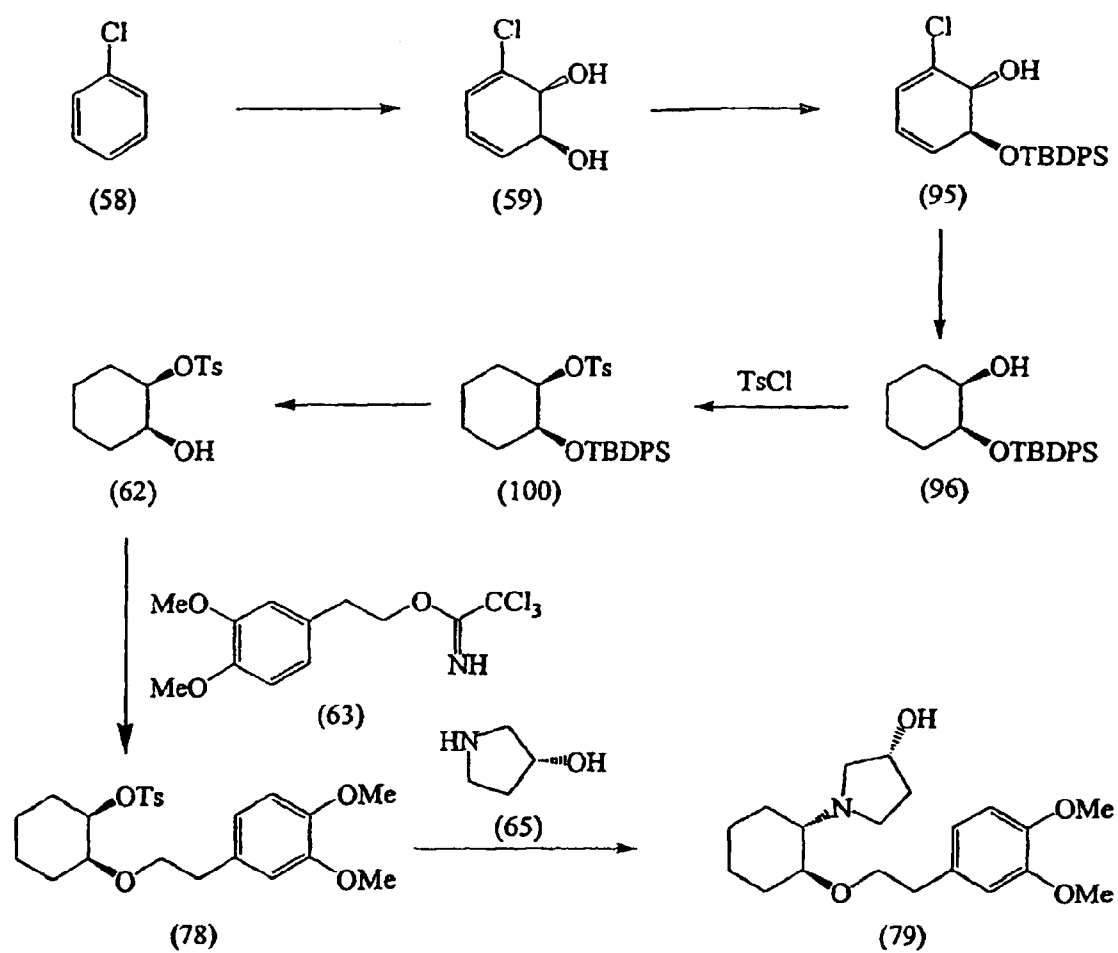


Figura 149

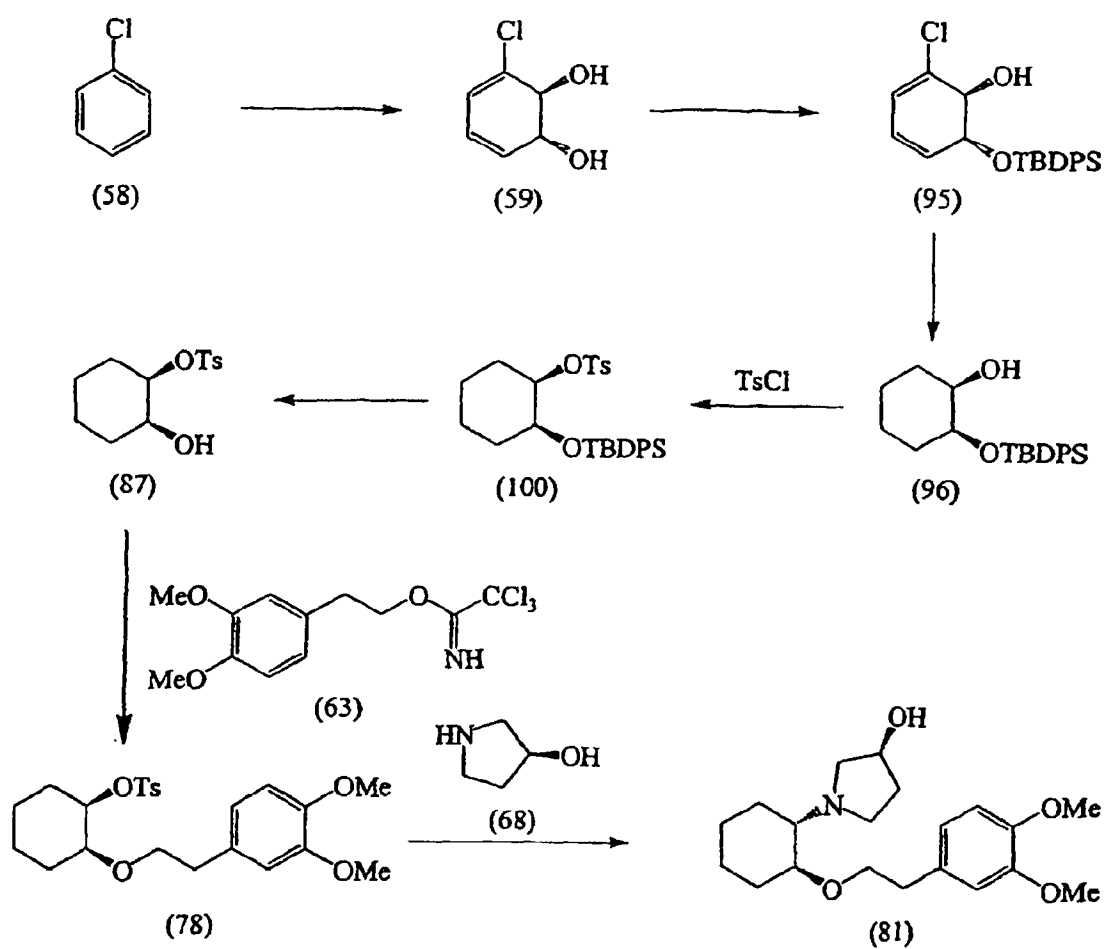


Figura 150

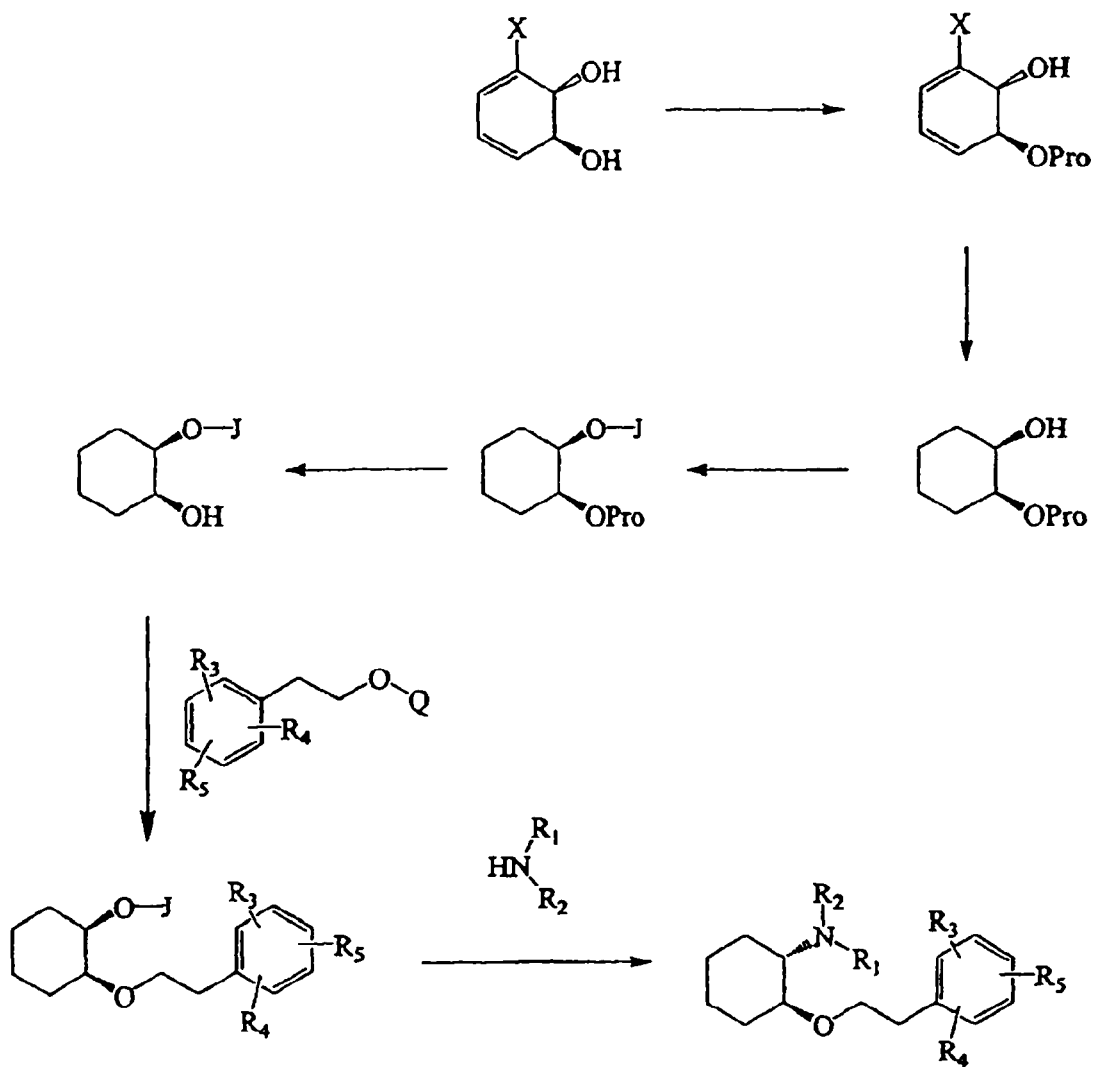


Figura 152

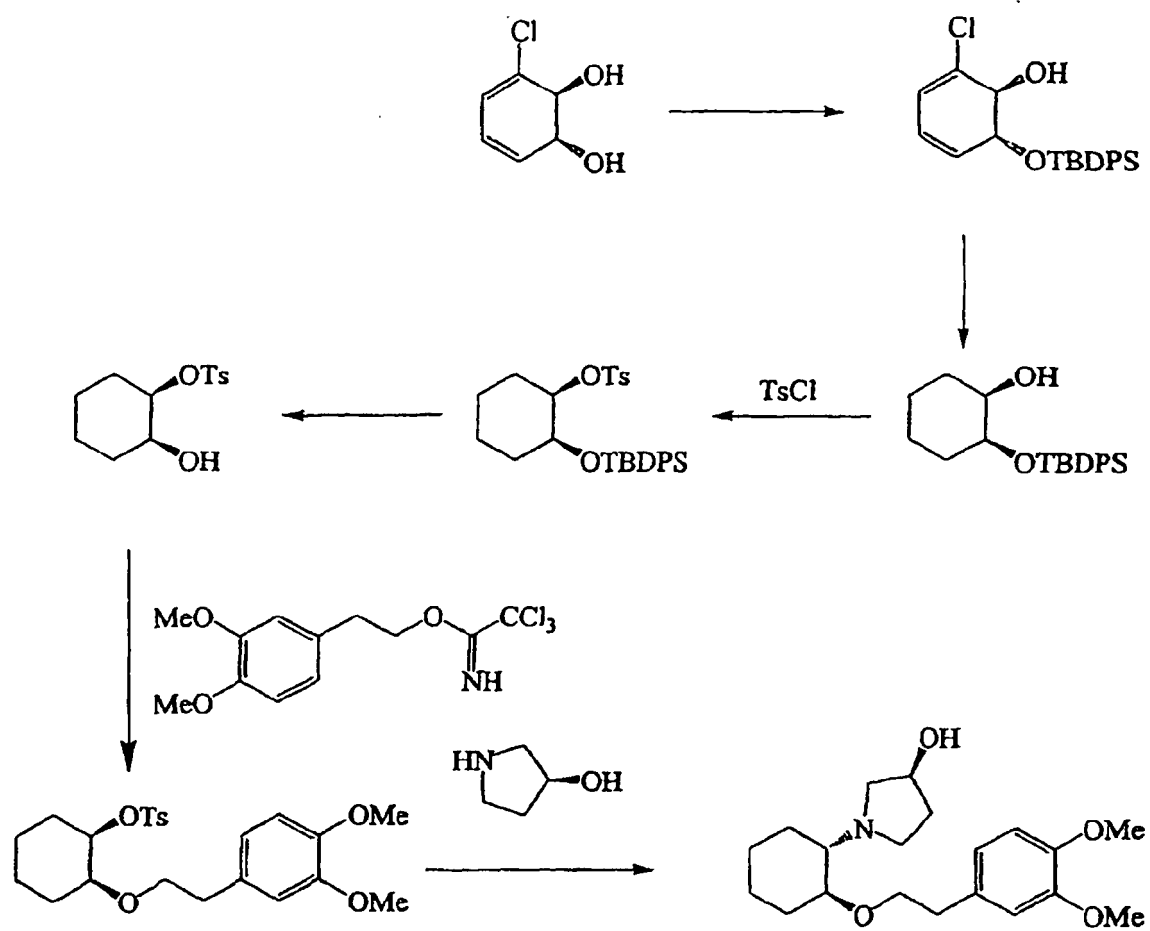


Figura 153

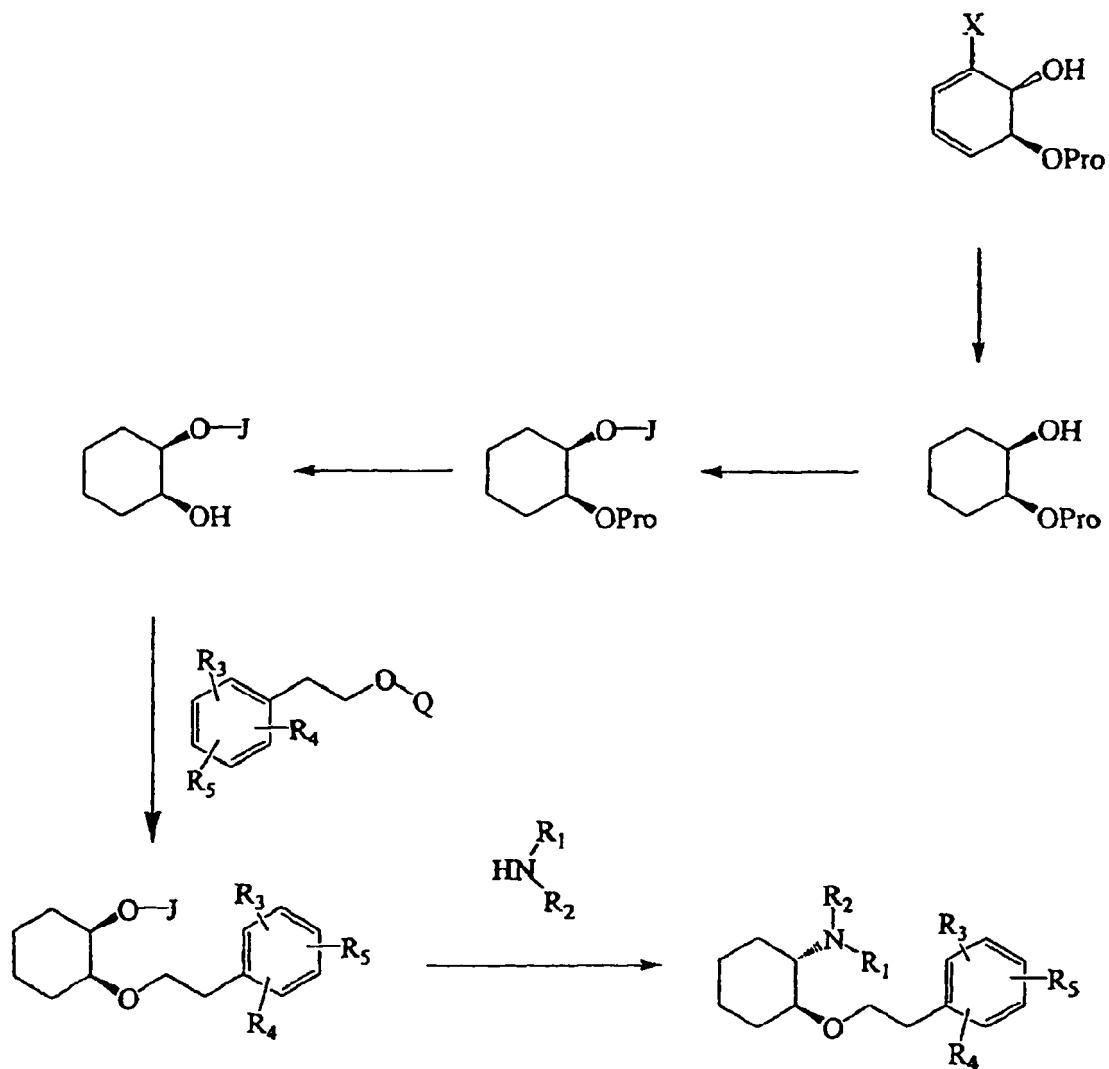


Figura 154

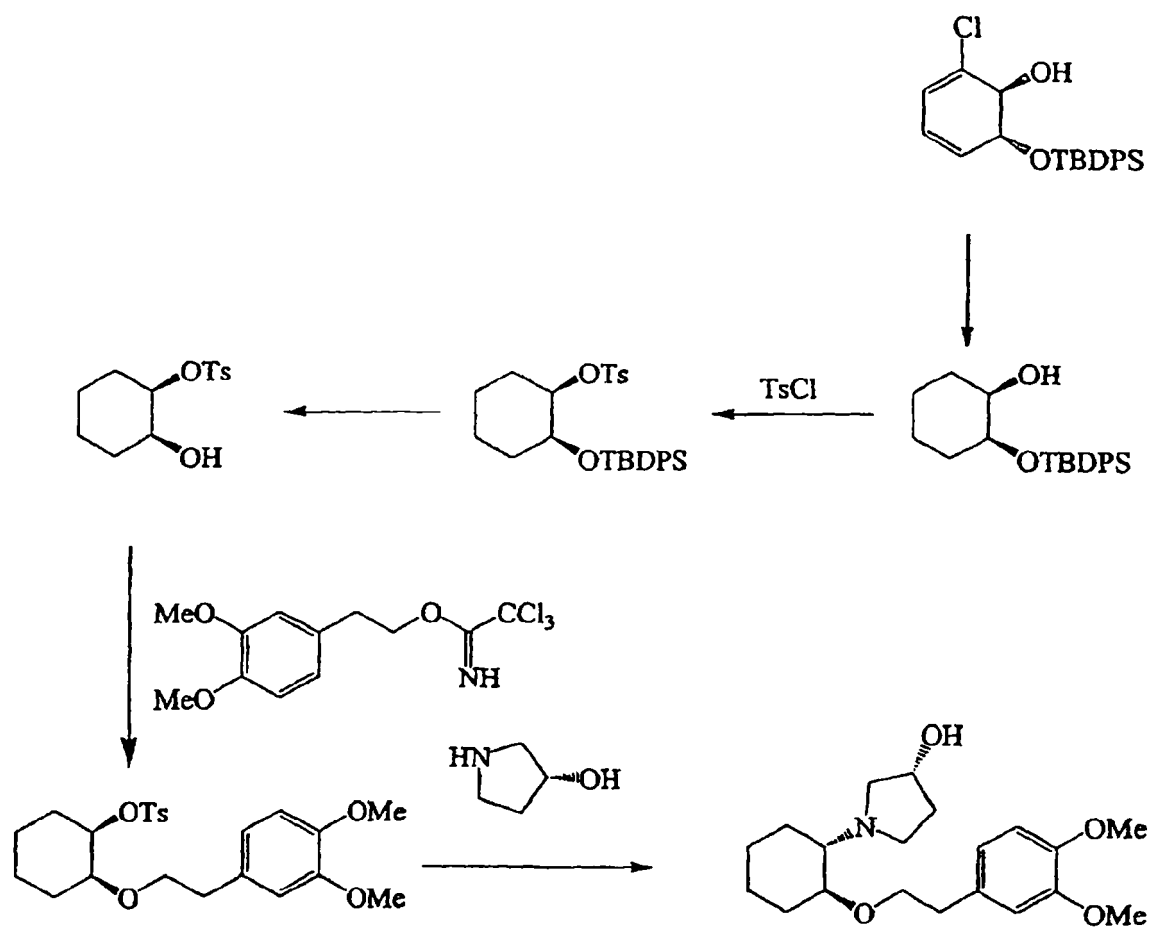


Figura 155

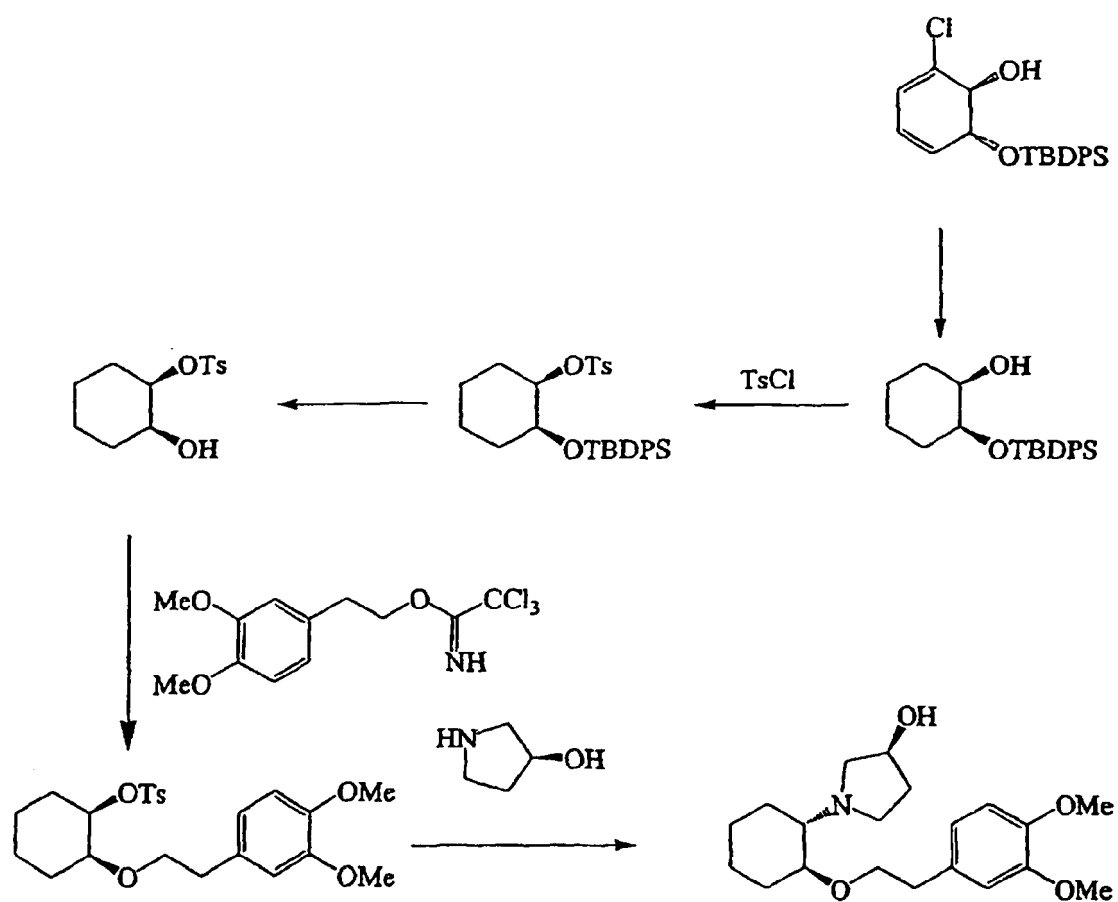


Figura 156

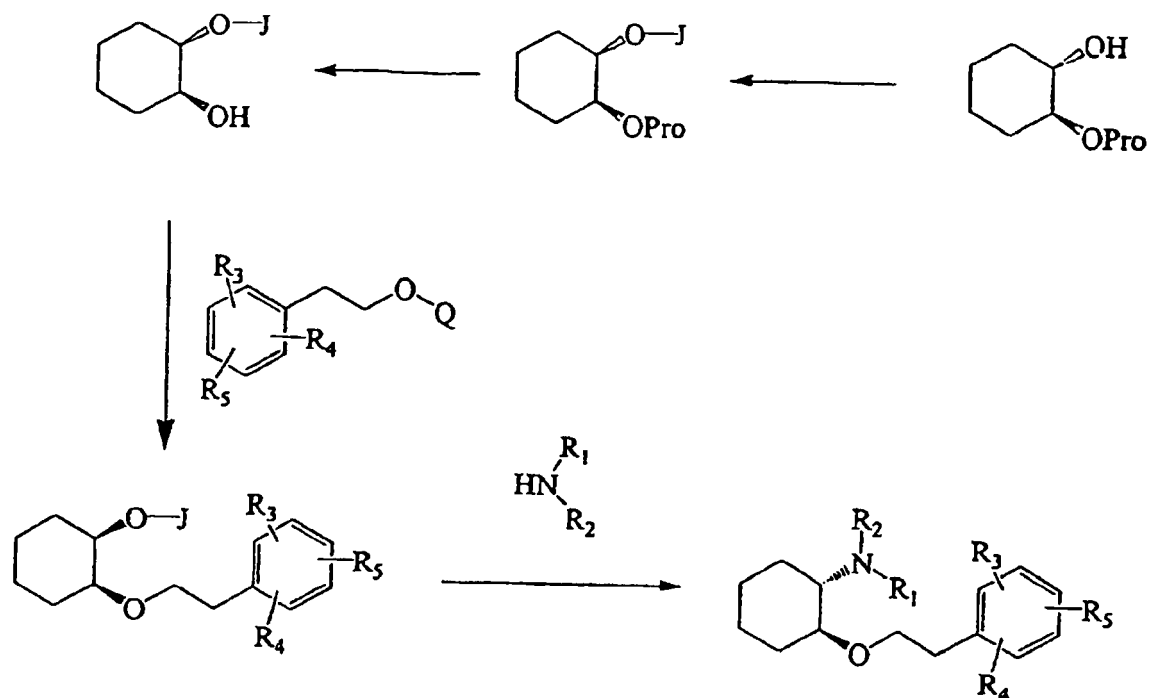


Figura 157

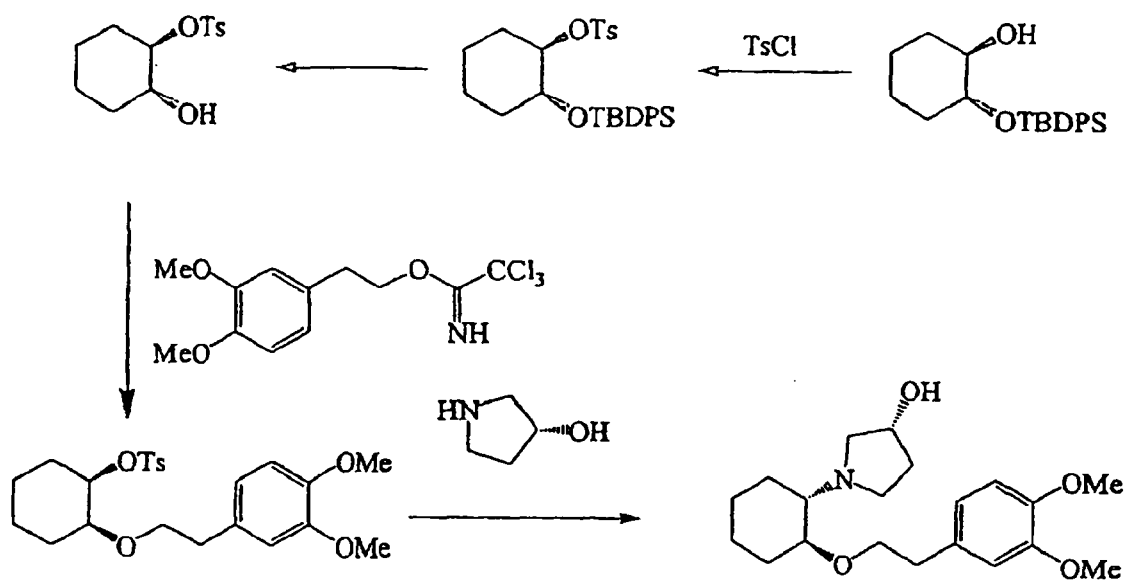


Figura 158

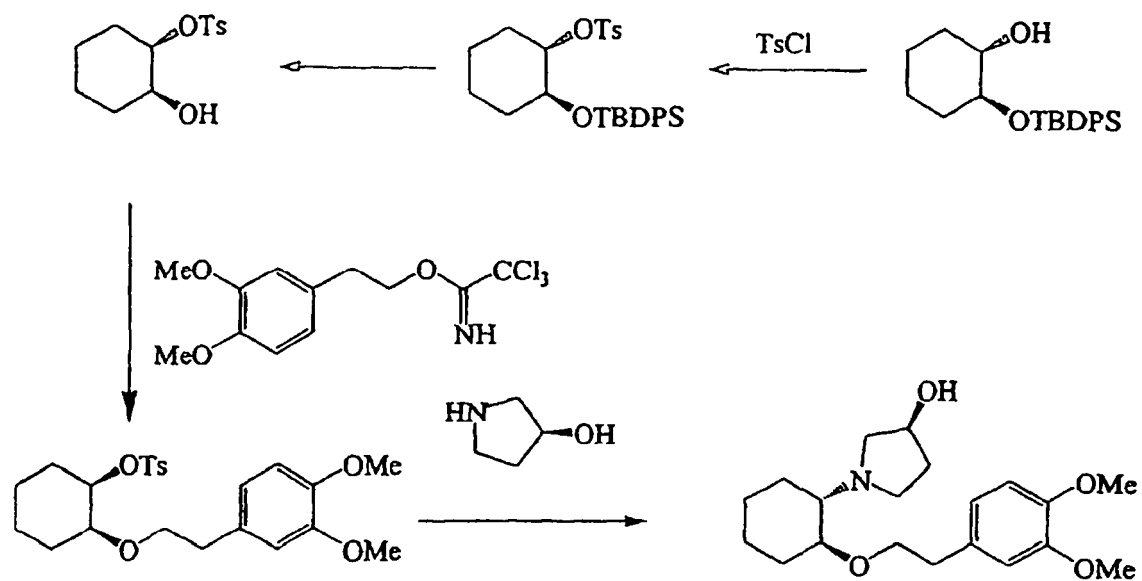


Figura 159

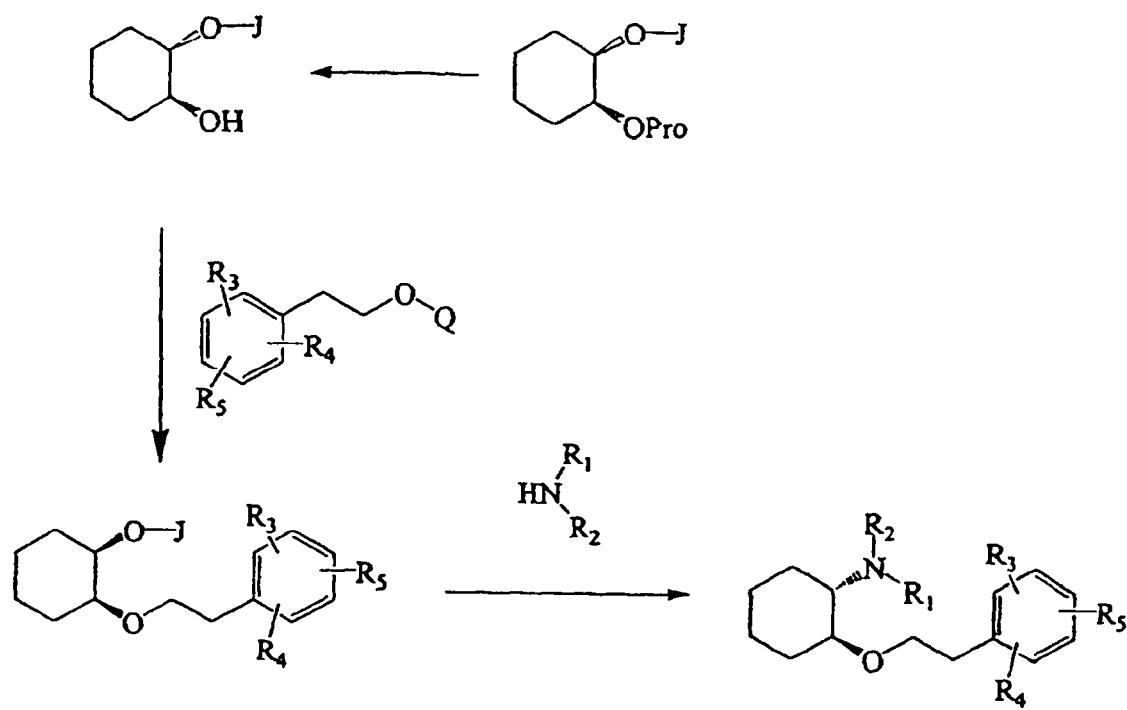


Figura 160

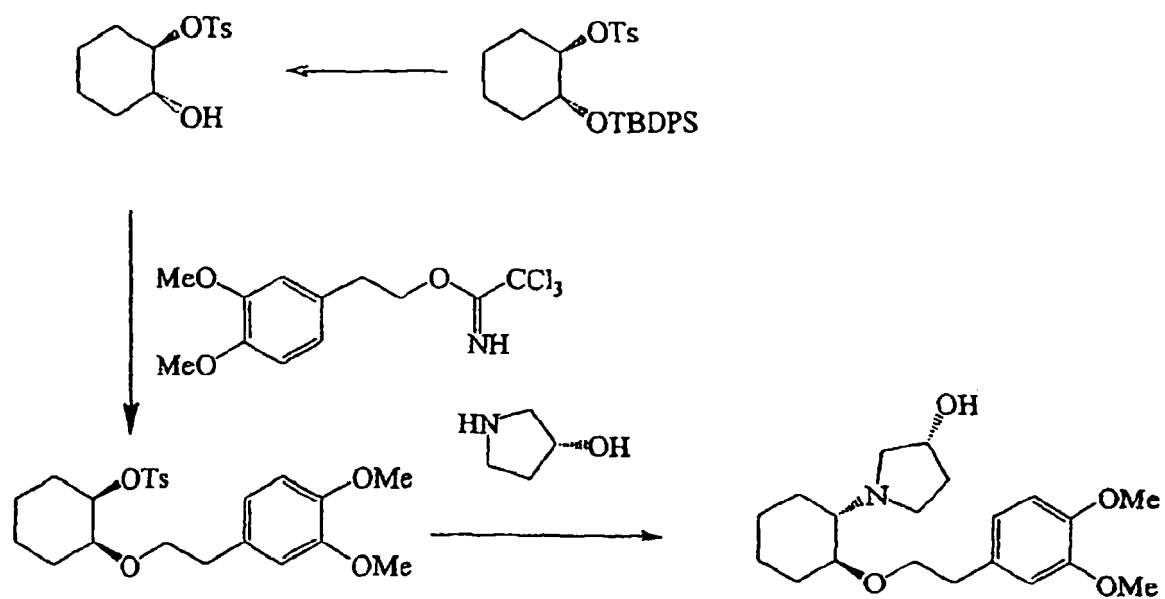


Figura 161

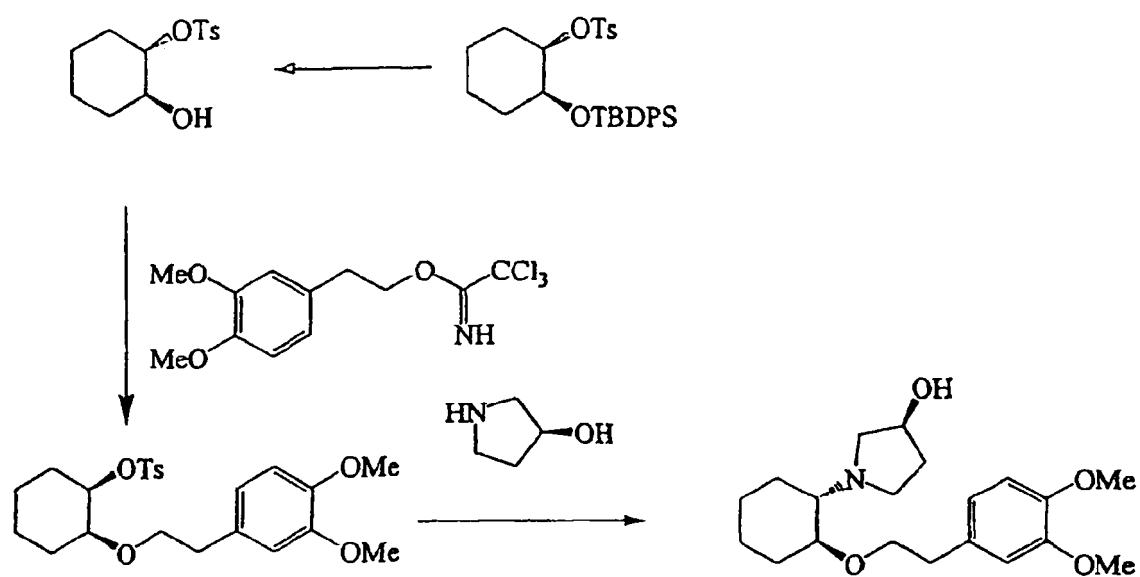


Figura 162

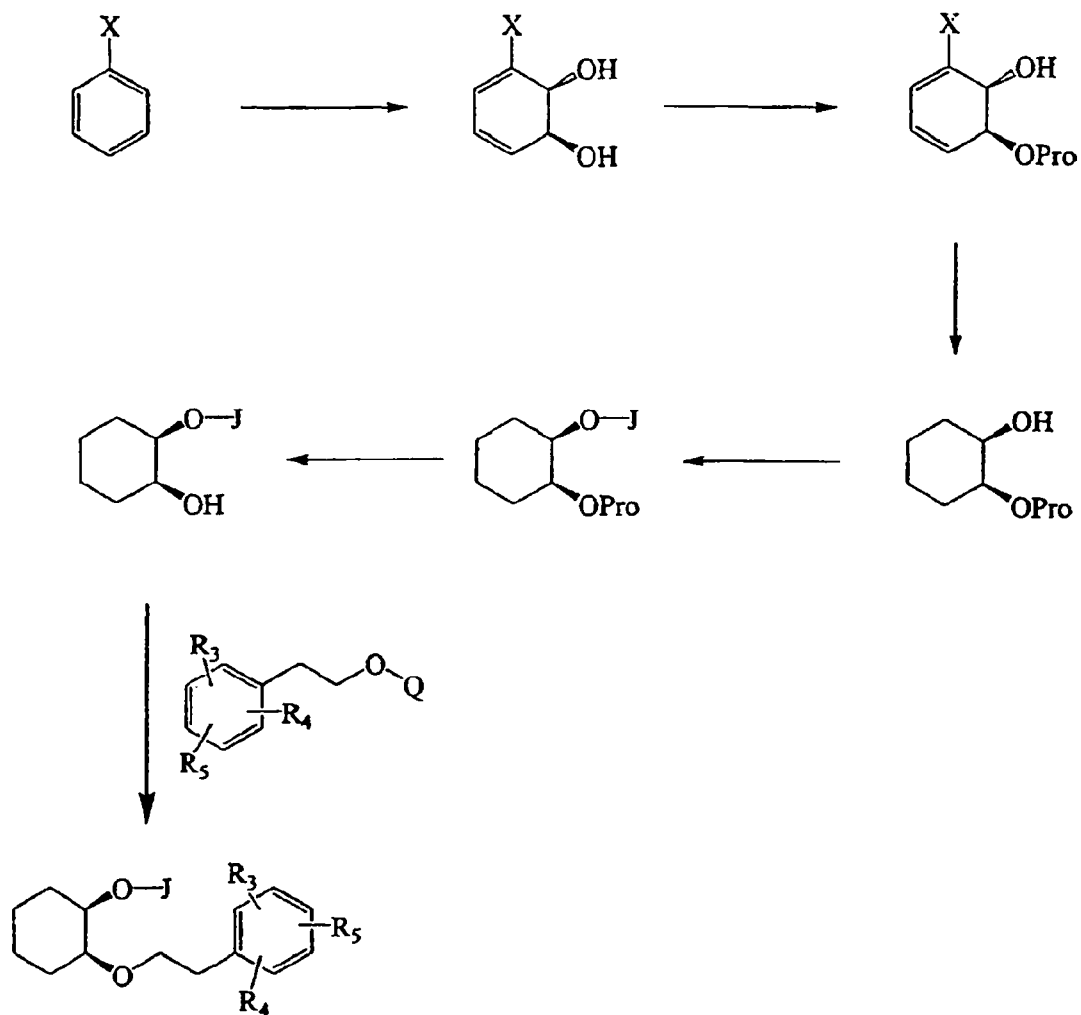


Figura 163

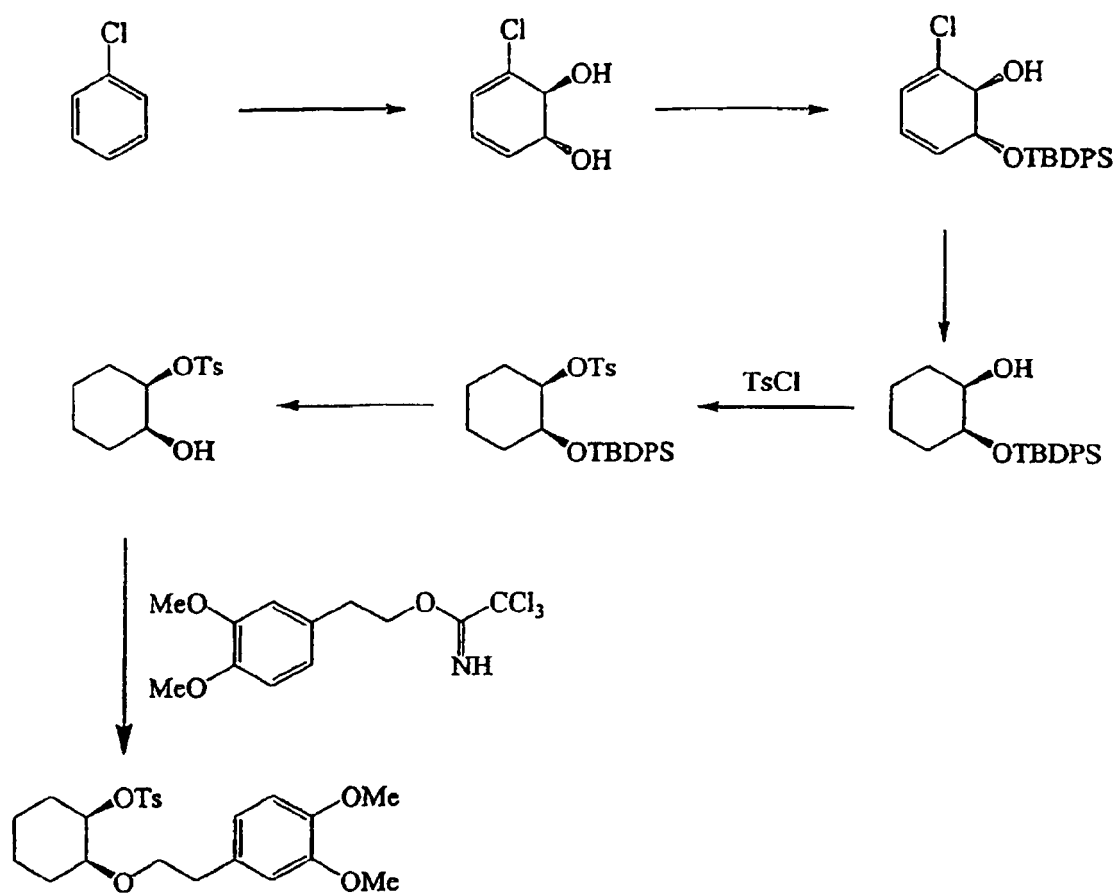


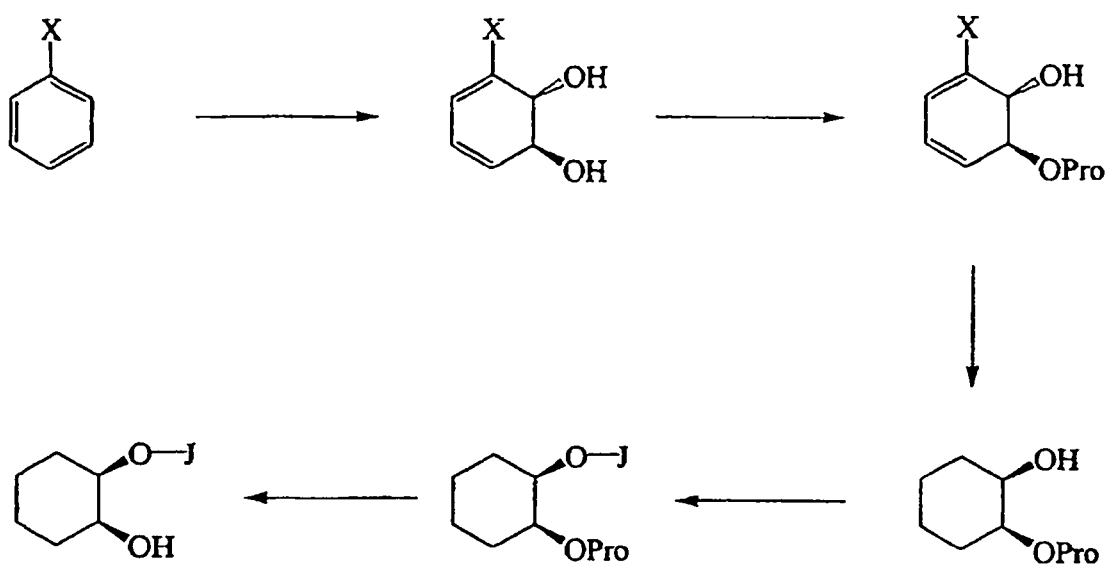
Figura 164

Figura 165

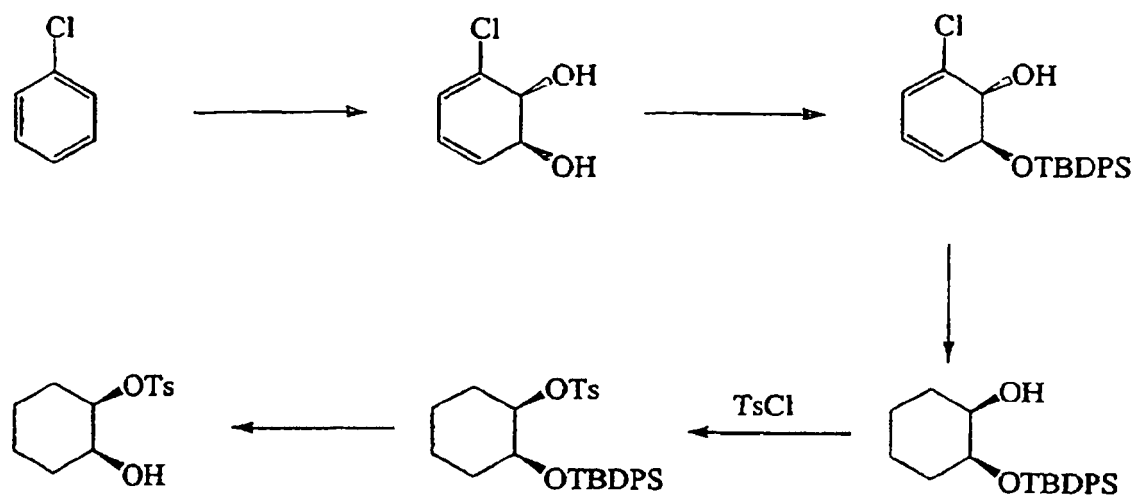


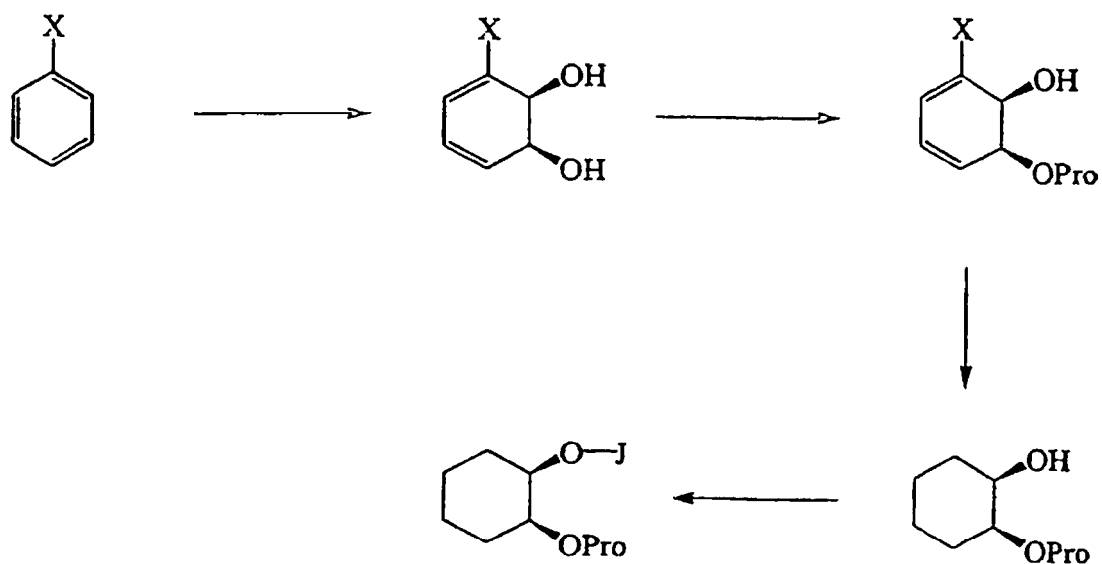
Figura 166

Figura 167