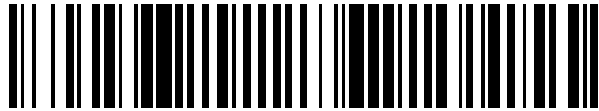


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 418**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 08864093 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2234987**

54 Título: **Derivados de perhidroquinoxalina como analgésicos**

30 Prioridad:

20.12.2007 DE 102007062550

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

19.04.2013

73 Titular/es:

**DR. AUGUST WOLFF GMBH & CO. KG
ARZNEIMITTEL (100.0%)
SUDBRACKSTRASSE 56
33611 BIELEFELD, DE**

72 Inventor/es:

**WÜNSCH, BERNHARD;
SCHEPMANN, DIRK y
BOURGEOIS, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 401 418 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de perhidroquinoxalina como analgésicos

- 5 La presente invención se refiere a derivados de perhidroquinoxalina así como a fármacos que contienen derivados de perhidroquinoxalina.

10 Los dolores son acontecimientos de sensación o sensibilidad desagradables que tienen una función de protección y aviso vital y pueden ir acompañado de una lesión tisular real o inminente. Tras su aparición se distingue la percepción de dolor, por ejemplo en dolores periféricos o centrales.

Al organismo se envían señales de dolores a través de receptores en el sistema nervioso, siendo subjetiva la sensación de dolor de los pacientes.

- 15 El tratamiento de dolores tiene gran importancia en la medicina. Los agentes analgésicos actúan por regla general mediante un bloqueo de receptores opioides. Así, opioides clásicos como morfina son analgésicos opioides que se usan con frecuencia en la terapia clínica contra el dolor debido a su fuerte acción analgésica. Éstos activan selectivamente el receptor μ . Ciertos efectos secundarios no deseados de una terapia contra el dolor de este tipo son sin embargo efectos secundarios en parte considerables mediados de manera central tales como depresión respiratoria, vómito y bradicardia. Son desventajosas adicionalmente posibles dependencias psíquicas.

En vista de la multiplicidad de dolores y enfermedades asociadas a dolores existe una gran necesidad de agentes contra el dolor eficaces.

- 25 UD 40120 / SAM:AL

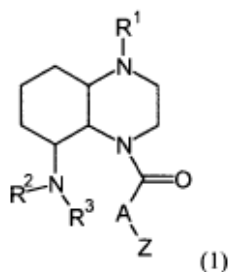
El documento US 2002/0042399 A1 da a conocer componentes con actividad agonista de opiáceo κ , composiciones que contienen los componentes citados anteriormente, y 5 procedimientos en los que se usan los componentes como agentes que alivian el dolor y la picazón.

- 30 El documento US 6303611 B1 da a conocer componentes con actividad agonista de opiáceo κ , composiciones que contienen los componentes citados anteriormente, y un procedimiento en el que se usan los componentes como analgésico.

- 35 En Rees *et al*: Journal of heterocyclic chemistry, volumen 24, 1 de enero de 1987, páginas 1297-1300 se describe la preparación de nuevas *trans*-biciclo-perhidro-2(1*H*)-quinoxalinonas que se obtienen en primer lugar mediante una reacción de apertura de anillo y cierre de anillo espontáneo posterior de aziridinas determinadas en presencia de un α -aminoácido (glicina, L-alanina, L-prolina y L-fenilalanina).

- 40 La invención se basó en el objetivo de facilitar un agente que superara al menos uno de los inconvenientes mencionados anteriormente del estado de la técnica. Particularmente, el objetivo consistía en facilitar nuevos compuestos que pudieran usarse como principios activos farmacéuticos particularmente para la lucha contra el dolor.

- 45 Este objetivo se soluciona mediante compuestos según la fórmula general (1) tal como se indica a continuación y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles:



en la que:

- 50 R^1 se selecciona del grupo que comprende H; alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; COO(alquilo C_1-C_{10}); alcoxycarbonilo C_1-C_6 ; oxocarbonilo C_1-C_6 ; fenilalquilo con alquilo C_1-C_6 pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_1-C_6 , NH_2 , NH (alquilo C_1-C_5), N (alquilo C_1-C_5) $_2$, OH, SO_2 (alquilo C_1-C_5), SO (alquilo C_1-C_5), CF_3 , CN, NO_2 , SO_2N (alquilo C_1-C_5) $_2$, SO_2NH_2 , SO_2NH (alquilo C_1-C_5), SO_2NH (aril), SO_2NH (fenil) y/o SO_2NH (heteroaril);
- 55

- 5 acilo C₁-C₁₀; cicloacilo C₃-C₁₀; fenilacilo, siendo el resto acilo un resto acilo C₁-C₆ y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquioxilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquil C₁-C₅), N(alquil C₁-C₅)₂, OH, SO₂(alquil C₁-C₅), SO(alquil C₁-C₅), CF₃, CN, NO₂, SO₂N(alquil C₁-C₅)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(alquil C₁-C₅), SO₂NH(aril), SO₂NH(fenil) y/o SO₂NH(heteroaril); heteroarilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S; heteroarilalquilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S, siendo el resto alquilo un resto alquilo C₁-C₆; heteroarilacilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S, siendo el resto acilo un resto acilo C₁-C₆;
- 10 C(O)(alquil C₁-C₁₀); C(O)N(alquil C₁-C₁₀)₂; C(O)(cicloalquil C₃-C₁₀); COO(alquil C₁-C₁₀); COO(aril); COO(cicloalquil C₃-C₁₀); C(O)COO(alquil C₁-C₁₀); C(O)-(CH₂)_q-COOH siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4; C(O)-(CH₂)_r-COO(alquil C₁-C₁₀) siendo r 0, 1, 2, 3 ó 4; C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)_s-COOH siendo s 0, 1, 2, 3 ó 4; C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)_t-COO(alquil C₁-C₁₀) siendo t 0, 1, 2, 3 ó 4; C(O)-(CH₂)_u-CH(NH₂)-COOH siendo u 0, 1, 2, 3 ó 4 y/o C(O)-(CH₂)_v-CH(NH₂)-COO(alquil C₁-C₁₀) siendo v 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 15 R², R³ son respectivamente iguales o se seleccionan independientemente entre sí del grupo que comprende H; alquilo C₁-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀; fenilalquilo con alquilo C₁-C₆ y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C₁-C₅, alquioxilo C₁-C₄, NH₂, NH(alquil C₁-C₅), N(alquil C₁-C₅)₂, OH, COOH, COO(alquil C₁-C₁₀), CONH₂, CONH(alquil C₁-C₁₀), CON(alquil C₁-C₁₀)₂, SO₂(alquil C₁-C₅), SO₂HN(alquil C₁-C₅), CF₃, CN y/o NO₂, o
- 20 R² y R³ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un N-heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, pudiendo estar sustituido éste con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende OH, alquioxilo C₁-C₄, oxígeno de carbonilo, NH₂, NH(alquil C₁-C₅), N(alquil C₁-C₅)₂, COOH, COO(alquil C₁-C₁₀), CONH₂, CONH(alquil C₁-C₁₀), CON(alquil C₁-C₁₀)₂, OPO₃H₂, OSO₃H, SO₂(alquil C₁-C₅), SO₂HN(alquil C₁-C₃), CN, O-arilacetilo, O-fenilacetilo, arilacetoxilo y/o acetilbencilo, que puede estar sustituido con dos grupos Cl;
- 25 A se selecciona del grupo que comprende (CH₂)_n siendo n;
- 30 Z se selecciona del grupo que comprende fenilo, que puede estar sustituido con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C₁-C₅, alquioxilo C₁-C₅, NH₂, NH(alquil C₁-C₅), N(alquil C₁-C₅)₂, OH, SO₂(alquil C₁-C₅), SO(alquil C₁-C₅), CF₃, CN, NO₂, SO₂N(alquil C₁-C₅)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(alquil C₁-C₅), SO₂NH(aril), SO₂NH(fenil) y/o SO₂NH(heteroaril); un arilo o heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S, pudiendo estar sustituido el grupo arilo o heteroarilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquioxilo C₁-C₄, NH₂, NH(alquil C₁-C₅), N(alquil C₁-C₅)₂, OH, SO₂(alquil C₁-C₅), SO(alquil C₁-C₅), CF₃, CN, NO₂, SO₂N(alquil C₁-C₅)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(alquil C₁-C₅), SO₂NH(aril), SO₂NH(fenil) y/o SO₂NH(heteroaril).
- 35 40 Se encontró sorprendentemente que los compuestos según la invención pueden presentar una acción analgésica. Una ventaja especial de los compuestos según la invención resulta según esto debido a que los compuestos pueden actuar de manera analgésica predominantemente en la periferia.
- 45 Sin estar fijado a una teoría determinada se supone que la estructura de anillo de perhidroquinoxalina de los compuestos según la invención presenta una influencia considerable sobre las propiedades ventajosas de los compuestos.
- 50 En el sentido de la presente invención, si no se indica de manera diferente, por el término "heteroarilo" se entiende grupos heteroarilo mono, bi o tricíclicos que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S.
- 55 Los restos heteroarilo preferentes se seleccionan del grupo que comprende piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, piridazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, imidazolilo, pirazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxazolidinilo, pirrolilo, carbazolilo, indolilo, isoindolilo, furilo, benzofurilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, tienilo y/o benzotienilo.
- 60 Los restos heteroarilo especialmente preferentes se seleccionan del grupo que comprende piridinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, furilo y/o tienilo.
- Los restos heteroarilo preferentes son restos heteroarilo de un solo núcleo. Los restos heteroarilo especialmente preferentes son restos heteroarilo de un solo núcleo con 4, 5 ó 6 átomos de carbono.
- 65 Los restos heteroarilo más preferentes son restos heteroarilo de un solo núcleo, particularmente seleccionados del grupo que comprende 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirimidinilo y/o oxazolilo.

En el contexto de esta invención se usa de manera sinónima para el sustituyente piridina la denominación "piridinilo" como también la forma abreviada más usual "piridilo".

5 En formas de realización preferentes del elemento estructural R¹ es el grupo heteroarilalquilo -(CH₂)_m-heteroarilo siendo m 0, 1, 2, 3 ó 4.

En formas de realización más preferentes del elemento estructural R¹ es el grupo heteroarilacilo -CO-(CH₂)_p-heteroarilo siendo p 0, 1, 2, 3 ó 4.

10 En formas de realización todavía preferentes del elemento estructural R¹ se selecciona C(O)-(CH₂)_q-COOH, siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4, del grupo que comprende C(O)COOH, C(O)-CH₂-COOH y/o C(O)-(CH₂)₂-COOH.

15 En formas de realización más preferentes del elemento estructural R¹ se selecciona C(O)-(CH₂)_r-COO(alquil C₁-C₁₀), siendo r 0, 1, 2, 3 ó 4, del grupo que comprende C(O)-CH₂-COO-CH₃, C(O)-CH₂-COO-C₂H₅, C(O)-(CH₂)₂-COO-CH₃ y/o C(O)-(CH₂)₂-COO-C₂H₅.

En formas de realización más preferentes del elemento estructural R¹ es C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)_s-COOH, siendo s 0, 1, 2, 3 ó 4, C(O)-CH(NH₂)-CH₂-COOH.

20 En formas de realización más preferentes del elemento estructural R¹ se selecciona C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)_t-COO(alquil C₁-C₁₀), siendo t 0, 1, 2, 3 ó 4, del grupo que comprende C(O)-CH(NH₂)-CH₂-COO-CH₃ y/o C(O)-(CH₂)₂-COO-C₂H₅.

25 En formas de realización también más preferentes del elemento estructural R¹ es C(O)-(CH₂)_u-CH(NH₂)-COOH, siendo u 0, 1, 2, 3 ó 4, C(O)-CH₂-CH(NH₂)-COOH.

30 En formas de realización aún más preferentes del elemento estructural R¹ se selecciona C(O)-(CH₂)_v-CH(NH₂)-COO(alquil C₁-C₁₀), siendo v 0, 1, 2, 3 ó 4, del grupo que comprende C(O)-CH₂-CH(NH₂)-COO-CH₃ y/o C(O)-(CH₂)₂-COO-C₂H₅.

35 El término "alquilo C₁-C₁₀" comprende, si no se indica de otra manera, grupos alquilo de cadena lineal, ramificados o cíclicos, preferentemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, neopentilo, undecilo, dodecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo y/o ciclohexilo. El término "alquilo C₁-C₁₀" comprende preferentemente grupos alquilo de cadena lineal, ramificados o cíclicos, preferentemente seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y/o decilo.

40 Se prefieren grupos alquilo C₁-C₅. Los grupos alquilo C₁-C₅ se seleccionan preferentemente del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo y/o n-pentilo. Se prefieren especialmente grupos alquilo C₁-C₅ seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo y/o isopropilo.

Los respectivos sustituyentes monoalquilo y dialquilamino NH(alquil C₁-C₅), y/o N(alquil C₁-C₅)₂ son grupos alquilo C₁-C₅ preferentemente seleccionados del grupo que comprende metilo y/o etilo.

45 Los grupos alquiloxilo C₁-C₆ se seleccionan preferentemente del grupo que comprende metoxilo, etoxilo, propoxilo y/o butoxilo lineales o ramificados.

El término "halógeno" comprende flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose flúor o cloro, particularmente cloro.

50 Por el término "arilo" ha de entenderse preferentemente restos aromáticos con 6 a 20 átomos de C, preferentemente fenilo, naftilo, indenilo, bifenilo así como anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S y eventualmente están condensados con un anillo de benceno tal como indolilo. Se prefieren fenilo e indolilo, particularmente fenilo. El término "arilo" comprende preferentemente carbociclos. Los grupos arilo más preferentes se seleccionan del grupo que comprende fenilo, naftilo y/o indenilo.

55 El término "fenilalquilo" comprende en el sentido de la presente invención los grupos alquilfenilo, comprendiendo fenilalquilo por ejemplo feniletilo y bencilo.

60 Una ventaja de los compuestos según la invención es que éstos pueden presentar una alta afinidad para el receptor κ. Es especialmente ventajoso adicionalmente que los compuestos según la invención presenten en formas de realización preferentes una alta selectividad de la unión al receptor κ en comparación con la unión a receptores μ, δ, σ₁ y α₂ así como en comparación con el sitio de unión de fenciclidina-(PCP) del receptor NMDA (NMDA: D-aspartato de N-metilo).

65 Una ventaja de una alta selectividad de la unión al receptor κ puede facilitarse debido a que no se producen o se producen sólo levemente efectos secundarios mediados de manera central. Una ventaja especial de una alta selectividad de la unión al receptor κ puede facilitarse debido a que puede reducirse el riesgo de una dependencia

psíquica.

En formas de realización preferentes de los elementos estructurales R^2 y R^3 , éstos forman junto con el nitrógeno al que están unidos un N-heterociclo saturado de 3 a 8 miembros. El N-heterociclo saturado de 3 a 8 miembros se selecciona preferentemente del grupo que comprende pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo y/o azepanilo. Los N-heterociclos saturados preferentes son anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros seleccionados del grupo que comprende pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo y/o morfolinilo.

Los elementos estructurales R^2 y R^3 forman en formas de realización preferentes junto con el nitrógeno al que están unidos un resto pirrolidinilo, pudiendo estar sustituido el resto pirrolidinilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende alquilo C_1-C_5 , alquioxilo C_1-C_5 y/o OH. Preferentemente, el resto pirrolidinilo está sustituido con uno o dos grupos OH. De manera especialmente preferente, los elementos estructurales R^2 y R^3 forman junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo de pirrolidina o un anillo 3-hidroxi-pirrolidina.

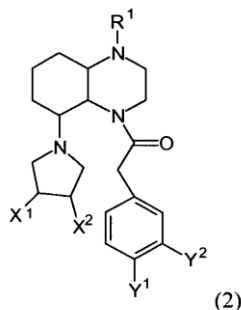
El elemento estructural A es un grupo $(CH_2)_n$, siendo n 1.

El elemento estructural Z es preferentemente un resto fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende alquilo C_1-C_5 , alquioxilo C_1-C_5 , OH, halógeno, preferentemente seleccionado de F, Cl, Br y/o I, CF_3 , CN, SO_2 (alquil C_1-C_5), NO_2 , NH_2 , NH (alquil C_1-C_5), y/o N (alquil C_1-C_5)₂. Preferentemente, el resto fenilo está sustituido con uno o dos átomos de halógeno, preferentemente seleccionados de F, Cl, Br y/o I, preferentemente Cl.

Una sustitución del resto fenilo con uno, preferentemente dos átomos de cloro puede tener como consecuencia un aumento considerable de la actividad del compuesto.

En formas de realización preferentes, el elemento estructural C(O)AZ forma un grupo fenilacetilo o un grupo diclorofenilacetilo.

Los compuestos preferentes y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles presentan la siguiente fórmula general (2):



en la que:

R^1 se selecciona del grupo que comprende H; alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; COO (alquil C_1-C_{10}); alcoxicarbonilo C_1-C_6 ; oxocarbonilo C_1-C_6 ; fenilalquilo con alquilo C_1-C_6 pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquioxilo C_1-C_6 , NH_2 , NH (alquil C_1-C_5), N (alquil C_1-C_5)₂, OH, SO_2 (alquil C_1-C_5), SO (alquil C_1-C_5), CF_3 , CN, NO_2 , SO_2N (alquil C_1-C_5)₂, SO_2NH_2 , SO_2NH (alquil C_1-C_5), SO_2NH (aril), SO_2NH (fenil) y/o SO_2NH (heteroaril); acilo C_1-C_{10} ; cicloacilo C_3-C_{10} ; fenilacilo, siendo el resto acilo un resto acilo C_1-C_6 y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquioxilo C_1-C_6 , NH_2 , NH (alquil C_1-C_5), N (alquil C_1-C_5)₂, OH, SO_2 (alquil C_1-C_5), SO (alquil C_1-C_5), CF_3 , CN, NO_2 , SO_2N (alquil C_1-C_5)₂, SO_2NH_2 , SO_2NH (alquil C_1-C_5), SO_2NH (aril), SO_2NH (fenil) y/o SO_2NH (heteroaril); heteroarilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S; heteroarilalquilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S, y el resto alquilo es un resto alquilo C_1-C_6 ; heteroarilacilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S, y el resto acilo es un resto acilo C_1-C_6 ; $C(O)$ (alquil C_1-C_{10}); $C(O)N$ (alquil C_1-C_{10})₂; $C(O)$ (cicloalquil C_3-C_{10}); COO (alquil C_1-C_{10}); COO (aril); COO (cicloalquil C_3-C_{10}); $C(O)COO$ (alquil C_1-C_{10}), $C(O)-(CH_2)_q-COOH$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4, $C(O)-(CH_2)_r-COO$ (alquil C_1-C_{10}) siendo r 0, 1, 2, 3 ó 4, $C(O)-CH(NH_2)-(CH_2)_s-COOH$ siendo s 0, 1, 2, 3 ó 4, $C(O)-CH(NH_2)-(CH_2)_t-COO$ (alquil C_1-C_{10}) siendo t 0, 1, 2, 3 ó 4, $C(O)-(CH_2)_u-CH(NH_2)-COOH$ siendo u 0, 1, 2, 3 ó 4, y/o $C(O)-(CH_2)_v-CH(NH_2)-COO$ (alquil C_1-C_{10}) siendo v 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 X^1, X^2 son respectivamente iguales o se seleccionan independientemente entre sí del grupo que comprende H, OH, oxígeno de carbonilo, NH_2 , $NH(\text{alquil } C_1-C_5)$, $N(\text{alquil } C_1-C_5)_2$, $COOH$, $COO(\text{alquil } C_1-C_{10})$, $CONH_2$, $CONH(\text{alquil } C_1-C_{10})$, $CON(\text{alquil } C_1-C_{10})_2$, OPO_3H_2 , OSO_3H , $SO_2(\text{alquil } C_1-C_5)$, $SO_2HN(\text{alquil } C_1-C_5)$, alquioxilo C_1-C_4 , O-arilacetilo, O-fenilacetilo, arilacetoxilo y/o acetilbencilo, que puede estar sustituido con dos grupos Cl;

10 Y^1, Y^2 son respectivamente iguales o se seleccionan independientemente entre sí del grupo que comprende H, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alquioxilo C_1-C_5 , NH_2 , $NH(\text{alquil } C_1-C_5)$, $NH(\text{aril})$, $NH(\text{fenil})$, $NH(\text{heteroaril})$, $N(\text{alquil } C_1-C_5)_2$, OH, $SO_2(\text{alquil } C_1-C_5)$, $SO(\text{alquil } C_1-C_5)$, CF_3 , CN, NO_2 , $SO_2N(\text{alquil } C_1-C_5)_2$, SO_2NH_2 , $SO_2NH(\text{alquil } C_1-C_5)$.

15 El elemento estructural R^1 se selecciona preferentemente del grupo que comprende H, alquilo C_1-C_5 , fenilalquilo con alquilo C_1-C_3 y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende Cl, OH y/o alquioxilo C_1-C_4 y/o N-heteroarilalquilo, seleccionándose el resto N-heteroarilo de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y/o pirrolilo, y siendo el resto alquilo un resto alquilo C_1-C_3 .

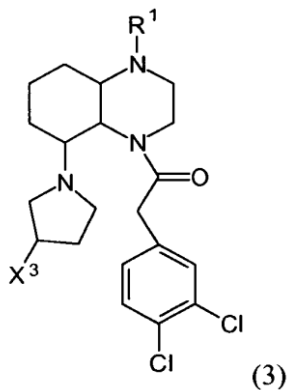
El elemento estructural R^1 se selecciona más preferentemente del grupo que comprende acilo C_1-C_3 , benzoilo, $COO(\text{alquil } C_1-C_3)$, $C(O)COOH$, $C(O)-CH_2-COOH$, $C(O)-CH_2-COO-CH_3$ y/o $C(O)-CH_2-COO-C_2H_5$.

20 Los elementos estructurales X^1 y X^2 se seleccionan preferentemente del grupo que comprende H, OH y/o O-acetilfenilo que está sustituido con dos grupos Cl.

25 Preferentemente, al menos un elemento estructural X^1 o X^2 es H. Más preferentemente, un elemento estructural X^1 o X^2 es OH. En formas de realización preferentes del compuesto de fórmula (2), el elemento estructural X^1 es H y el elemento estructural X^2 es OH.

30 Los elementos estructurales Y^1 y Y^2 se seleccionan preferentemente del grupo que comprende OH, F y/o Cl. En formas de realización preferentes del compuesto de fórmula (2), los elementos estructurales Y^1 y Y^2 son Cl. Una sustitución con dos grupos Cl puede tener como consecuencia un aumento considerable de la actividad del compuesto. Una gran ventaja que puede facilitarse debido a que los elementos estructurales Y^1 y Y^2 son cloro, es que los compuestos pueden presentar una afinidad especialmente buena con respecto al receptor κ .

35 Los compuestos especialmente preferentes y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles presentan la siguiente fórmula general (3):



en la que:

40 R^1 se selecciona del grupo que comprende H; alquilo C_1-C_5 ; fenilalquilo con alquilo C_1-C_4 y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende Cl, OH y/o alquioxilo C_1-C_4 ; N-heteroarilalquilo, seleccionándose el resto N-heteroarilo de piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo y/o pirrolilo, y siendo el resto alquilo un resto alquilo C_1-C_4 ; acilo C_1-C_5 ; benzoilo; $COO(\text{alquil } C_1-C_5)$; $COO(\text{aril})$; $C(O)-(CH_2)_q-COOH$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4 y/o $C(O)-(CH_2)_r-COO(\text{alquil } C_1-C_5)$ siendo r 0, 1, 2, 3 ó 4;

45 X^3 se selecciona del grupo que comprende H, OH, bencilo y/o O-arilacetilo que puede estar sustituido con dos grupos Cl.

El elemento estructural X^3 se selecciona de manera especialmente preferente del grupo que comprende H y/o OH.

50 El elemento estructural R^1 se selecciona de manera especialmente preferente del grupo que comprende H, metilo,

butilo, pentilo, bencilo, p-metoxibencilo, piridinilmetilo, particularmente 2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo y/o imidazolilmetilo. El elemento estructural R¹ es de manera muy especialmente preferente H.

5 El elemento estructural R¹ se selecciona de manera más especialmente preferente del grupo que comprende benzoílo, acetilo, propionilo, COOCH₃, COOC₂H₅, C(O)COOH, C(O)-CH₂-COOH, C(O)-(CH₂)₂-COOH, C(O)-CH₂-COO-CH₃, C(O)-CH₂-COO-C₂H₅, C(O)-(CH₂)₂-COO-CH₃ y/o C(O)-(CH₂)₂-COO-C₂H₅.

10 En formas de realización preferentes, el elemento estructural R¹ es un resto acilo seleccionado del grupo que comprende benzoílo, acetilo, propionilo, COOCH₃, COOC₂H₅, C(O)COOH, C(O)-CH₂-COOH y/o C(O)-CH₂-COO-CH₃ y el elemento estructural X³ se selecciona del grupo que comprende H y/o OH.

15 Sin estar fijado a una determinada teoría, se supone que la acción de los compuestos según la invención particularmente se basa en la acción estérica del grupo perhidroquinoxalina, particularmente en relación con el elemento estructural R¹. Particularmente, una combinación del grupo perhidroquinoxalina con un elemento estructural R¹ que es un resto acilo o un resto alquilo, puede facilitar una acción analgésica ventajosa.

20 En las formas de realización, en las que el elemento estructural R¹ es un resto acilo seleccionado del grupo que comprende benzoílo, acetilo, propionilo, COOCH₃, COOC₂H₅, C(O)COOH, C(O)-CH₂-COOH y/o C(O)-CH₂-COO-CH₃ y el elemento estructural X³ se selecciona del grupo que comprende H y/o OH, es ventajoso que éstas pueden presentar una buena afinidad con respecto al receptor κ. Por ejemplo, el valor K_i como medida para la afinidad con respecto al receptor κ puede encontrarse en el intervalo de ≥ 1 nM a ≤ 800 nM, preferentemente en el intervalo de ≥ 5 nM a ≤ 600 nM, preferentemente en el intervalo de ≥ 9 nM a ≤ 500 nM.

25 El valor K_i se determinó según el procedimiento según Hunter *et al.*, Br. J. Pharmacol. 1990, 1001. 183-189 y Smith *et al.*, J. Neuroch. 1989, 53, 27-36, usándose una preparación de cerebro completo de cobaya y usándose como radioligando [³H]-U-69.593 (Amersham), tal como se describe en el ejemplo 30.

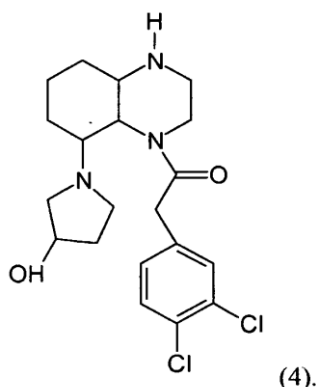
30 Una ventaja especial de las formas de realización, en las que el elemento estructural R¹ es un resto acilo seleccionado del grupo que comprende benzoílo, acetilo, propionilo, COOCH₃, COOC₂H₅, C(O)COOH, C(O)-CH₂-COOH y/o C(O)-CH₂-COO-CH₃ y el elemento estructural X³ se selecciona del grupo que comprende H y/o OH, es que éstas pueden presentar una buena selectividad de la unión con respecto al receptor κ en comparación con la unión con respecto al receptor μ.

35 En formas de realización más preferentes, el elemento estructural R¹ es un resto fenilalquilo, alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo seleccionado del grupo que comprende H, metilo, butilo, pentilo, bencilo, p-metoxibencilo, 2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo y/o imidazolilmetilo y el elemento estructural X³ es H.

40 Una ventaja de estas formas de realización es que éstas pueden presentar una afinidad especialmente buena con respecto al receptor κ. Por ejemplo, el valor K_i como medida para la afinidad con respecto al receptor κ puede encontrarse en el intervalo de ≥ 0,01 nM a ≤ 50 nM, preferentemente en el intervalo de 0,5 nM a ≤ 20 nM, preferentemente en el intervalo de ≥ 1 nM a ≤ 10 nM.

En formas de realización más preferentes, el elemento estructural R¹ es H.

45 Los compuestos particularmente preferentes y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles presentan la siguiente fórmula general (4):

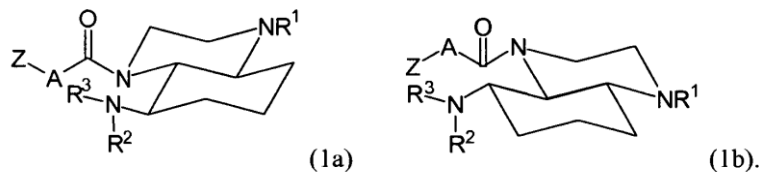


50 Los compuestos de fórmula (4) pueden facilitar la ventaja de una acción analgésica especialmente buena, particularmente acción analgésica periférica.

Los compuestos según la invención de fórmula (1) particularmente los compuestos de fórmula (4) pueden encontrarse en forma de los racematos, diastereómeros o pares de enantiómeros. Los racematos, diastereómeros o

enantiómeros de cada par pueden separarse según procedimientos clásicos, preferentemente por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC).

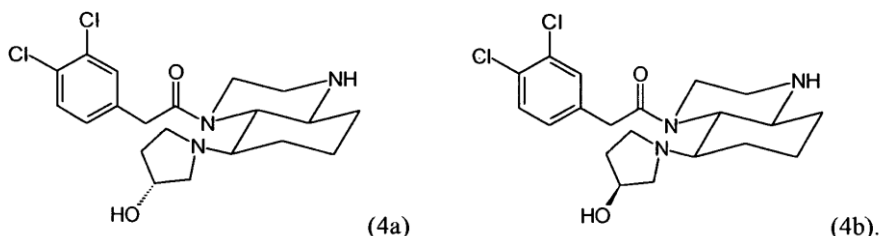
5 En formas de realización preferentes, el compuesto (1) comprende una mezcla que comprende enantiómeros según las siguientes fórmulas (1a) y/o (1b):



Preferentemente, los enantiómeros (1a) y (1b) del compuesto (1) se encuentran como racemato.

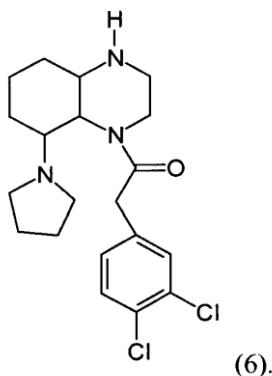
10 Puede preferirse que los compuestos según la invención se encuentren en forma de un enantiómero seleccionado de las fórmulas (1a) y/o (1b).

En formas de realización preferentes, el compuesto (4) puede presentar los siguientes diastereómeros según la siguiente fórmula (4a) y/o (4b):



15 Se entiende que, si no se indica expresamente de manera diferente, cuando en el contexto de la presente invención está representada la estructura de únicamente un estereoisómero, particularmente enantiómero, están comprendidos respectivamente el o los otros estereoisómeros, particularmente enantiómeros.

20 Los compuestos más preferentes y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles presentan la siguiente fórmula (6):



25 Pudo determinarse que compuestos de fórmula (6) pueden facilitar una acción analgésica especialmente buena, particularmente acción analgésica periférica.

30 Los compuestos según la invención pueden usarse en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, particularmente de los enantiómeros o diastereómeros.

35 Los compuestos preferentes se seleccionan del grupo que comprende 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, y/o los diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona así como su mezcla de diastereómeros.

Los compuestos más preferentes se seleccionan del grupo que comprende 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-benzoil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona, 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-acetil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona, 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]propan-1-ona, {(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de metilo, {(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de etilo, ácido 3-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropiónico, ácido 4-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-4-oxobutírico, 3-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropionato de metilo, 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-benzoil-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona, {(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de metilo, ácido 3-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropiónico, 3-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropionato de metilo, 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-butil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-etan-1-ona, 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-bencil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona, 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-(4-metoxibencil)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(piridin-2-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(1*H*-imidazol-5-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-metil-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-bencil-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona y/o 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona.

Los compuestos según la invención pueden usarse adicionalmente en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales o ésteres, particularmente las sales o los ésteres fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, particularmente de los hidratos.

Ventajosamente pueden usarse particularmente sales de adición farmacéuticamente compatibles de los compuestos según la invención.

Las sales farmacéuticamente compatibles pueden ser sales de adición de bases. A esto pertenecen sales de los compuestos según la invención con bases inorgánicas, tales como hidróxidos alcalinos, hidróxidos alcalinotérreos o con bases orgánicas, tales como mono, di o trietanolamina.

Pueden usarse ventajosamente otras sales de adición de ácido, particularmente con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, o con aminoácidos.

Las sales farmacéuticamente compatibles comprenden en formas de realización preferentes sales de adición no tóxicas de los compuestos según la invención, por ejemplo en forma de base libre, con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos comprenden HCl, HBr, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos se seleccionan preferentemente del grupo que comprende ácido acético, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido butírico, ácido alfa, beta o gamma-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-bencil-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona y/o 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, ácido valérico, ácido hidroxivalérico, ácido caprónico, ácido hidroxicaprónico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido D-glucurónico, ácido L-glucurónico, ácido D-galacturónico, glicina, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido gálico, ácido salicílico, ácido vanílico, ácido cumárico, ácido cafeico, ácido hipúrico, ácido orótico, ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, ácido D,L-tartárico, ácido meso-tartárico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido D-málico, ácido D,L-málico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido oxalacético, ácido glutárico, ácido hidroxiglutarico, ácido cetoglutárico, ácido adípico, ácido cetoadípico, ácido pimélico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido ftálico, ácido propanoicocarboxílico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido embónico y/o ácido trifluorometanosulfónico.

Las sales farmacéuticamente compatibles de los compuestos según la invención se seleccionan por ejemplo del grupo que comprende cloruros, bromuros, yoduros, clorhidratos, bromhidratos, sulfonatos, metanosulfonatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, sulfitos, hidrogenosulfitos, fosfatos, nitratos, metanoatos, acetatos, propionatos, lactatos, citratos, glutaratos, maleatos, malonatos, malatos, succinatos, tartratos, oxalatos, fumaratos, benzoatos, p-toluenosulfonatos y/o sales de los aminoácidos, preferentemente de los aminoácidos proteinógenos.

Los ésteres farmacéuticamente compatibles que pueden usarse de los compuestos son particularmente ésteres que pueden hidrolizarse fácil y fisiológicamente, por ejemplo seleccionados del grupo que comprende éster alquílico, pivaloiloximetílico, acetoximetílico, ftalidílico, indanílico y/o metoximetílico.

65

Sin estar fijado a una determinada teoría, se supone que los compuestos según la invención son adecuados para presentar una acción analgésica, antipirética, antiflogística, que alivia la picazón y/o antiespasmódica.

5 Una ventaja de los compuestos se encuentra, en formas de realización preferentes, en que estos compuestos atraviesan la barrera hematoencefálica únicamente en baja medida. Esto permite que los compuestos según la invención puedan usarse particularmente como agentes contra el dolor de acción periférica.

10 Debido a sus propiedades ventajosas, los compuestos según la invención son adecuados para su uso como fármaco.

Los compuestos según la invención son preferentemente inocuos toxicológicamente y son adecuados por tanto como principios activos farmacéuticos y/o fármacos.

15 Los compuestos según la invención pueden usarse, en formas de realización ventajosas, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico, diagnóstico y/o terapia de enfermedades seleccionados del grupo que comprende enfermedades con dolor, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades gastrointestinales.

20 Los compuestos según la invención pueden influir positivamente en dolores particularmente periféricos. Particularmente se encontró sorprendentemente que formas de realización preferentes de los compuestos según la invención presentan una actividad analgésica.

25 Por ejemplo pudo determinarse experimentalmente en un modelo in vivo que los compuestos de fórmulas (4) y (6) presentaban una actividad analgésica. Según esto, el compuesto de fórmula (6) mostró una acción analgésica aún mejor que el compuesto de fórmula (4).

30 Otro objeto de la invención se refiere al uso de los compuestos según la invención, particularmente de los compuestos de fórmulas (4) y (6), para la preparación de un fármaco para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades seleccionadas del grupo que comprende enfermedades con dolor, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades gastrointestinales.

35 Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en combinación con sustancias conocidas para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que comprende enfermedades con dolor, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades gastrointestinales.

Las enfermedades con dolor comprenden dolores agudos y crónicos.

40 Las enfermedades con dolor pueden seleccionarse particularmente del grupo que comprende dolores de espalda, neuralgias faciales, dolores de cabeza, dolores articulares, síndromes de dolor muscular, enfermedades inflamatorias con dolor, dolores neuropáticos, dolores periféricos, lesiones de nervios periféricos, dolores viscerales, dolores abdominales, molestias de la menstruación, dolores por cálculo renal y cálculo biliar, picazón, dolores de cáncer y tumorales, dolores simpáticos, dolores postoperatorios, dolores postraumáticos, hiperalgesia y/o dolores inflamatorios.

45 Las neuralgias faciales se seleccionan preferentemente del grupo que comprende neuralgia del trigémino, dolores dentales, dolores de oído, disfunción craneomandibular y/o neuralgia facial crónica-idiopática.

50 Los dolores de cabeza se seleccionan preferentemente de dolores de órganos de la cabeza tales como bóveda craneal, meninges, vasos sanguíneos en el cerebro, nervios craneales y nervios espinales superiores. Las formas de dolor de cabeza preferentes se seleccionan del grupo dolor de cabeza por migraña, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza en racimos (síndrome de Horton) y dolores de cabeza inducidos por sustancias por ejemplo mediante la ingestión de medicamentos.

55 Los dolores de espalda se seleccionan preferentemente del grupo que comprende síndrome vertebral de la columna cervical, dorsal o lumbar, dolores de coxis y/o dolores ciáticos.

Las enfermedades inflamatorias con dolor se seleccionan preferentemente del grupo que comprende poliartritis y/o artritis reumatoide.

60 Las lesiones de nervios periféricos se seleccionan preferentemente del grupo que comprende dolores de muñón y dolores imaginarios, dolores neuropáticos, polineuropatías, neuralgias postherpéticas, y/o neuralgias intercostales.

Los dolores abdominales comprenden preferentemente el síndrome de intestino irritable (SII).

65 Las molestias de la menstruación comprenden dolores y espasmos.

Por una hiperalgesia se entiende la sensación aumentada de una irritación dolorosa.

5 Particularmente en el tratamiento de dolores periféricos crónicos del ser humano puede conseguirse, mediante el uso de los compuestos según la invención, un efecto ventajoso sobre el desarrollo de la enfermedad. Otra ventaja de los compuestos según la invención puede resultar de que no pueden producirse o pueden producirse sólo de manera insignificante efectos secundarios mediados de manera central tales como depresión respiratoria, vómitos, bradicardia o estreñimiento.

Particularmente son adecuados los compuestos según la invención en formas de realización preferentes como analgésicos periféricos.

10 Es especialmente ventajoso que los compuestos según la invención no muestran preferentemente ninguna acción eufórica. Esto puede facilitar la ventaja de que una administración de los compuestos según la invención no conduce o conduce a una dependencia psíquica más baja. Esto permite que los compuestos según la invención puedan administrarse durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo se facilita una administración a largo plazo, particularmente una administración diaria. Esto permite, por ejemplo, una administración para el tratamiento de enfermedades con dolor, cuya terapia debe continuarse posiblemente durante meses o años.

Preferentemente, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de dolores crónicos.

20 Ciertos ensayos pudieron mostrar por ejemplo en la "prueba de contorsión" en ratones que los compuestos según la invención pueden presentar una actividad analgésica, tal como se describe en el ejemplo 28. Los estudios se realizaron en el ratón, tal como se describe por 1. C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125,237-240 (1959).

25 Adicionalmente, los compuestos según la invención pueden ser adecuados como anestésicos locales. Por ejemplo, los compuestos según la invención pueden ser adecuados para el alivio de dolores en caso de picadura de insectos tal como picadura de mosquito o quemaduras. Particularmente, los compuestos según la invención pueden ser adecuados para el alivio del dolor en caso de picaduras de insectos dolorosas tales como picadura de avispa o abeja.

30 Adicionalmente, los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento de irritaciones dolorosas tal como la picazón.

Los compuestos según la invención, particularmente los compuestos de fórmulas (4) y (6), pueden facilitar particularmente la ventaja de que son adecuados para el tratamiento de picazón.

35 La picazón, también denominada prurito, es un síntoma frecuente en dermatología y representa también en otras especialidades médicas un gran problema. Habitualmente se experimenta la picazón como un tipo de irritación dolorosa. La sensación de picor provoca el deseo de rascar el sitio afectado. Sin embargo el rascado refuerza la picazón. La piel dañada mediante el rascado ofrece a otros agentes patógenos infecciosos un buen medio de cultivo y son frecuentes las inflamaciones de áreas de la piel rascadas. Así por ejemplo los pacientes de diálisis padecen con frecuencia la picazón y sus consecuencias. Particularmente, la picazón crónica con frecuencia es de difícil terapia y es una carga corporal y psíquica pesada.

45 Un objeto especialmente preferente de la invención se refiere por tanto al uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la picazón.

Particularmente puede ser ventajosa una administración preventiva de los compuestos según la invención, cuando se espera una picazón, por ejemplo tras una diálisis.

50 Los compuestos según la invención o agentes que contienen éstos pueden administrarse por vía sistémica o tópica. Preferentemente, los compuestos según la invención o agentes se administran por vía tópica, particularmente en forma de cremas, pomadas, apósitos o tinturas.

55 Las enfermedades inflamatorias pueden seleccionarse particularmente del grupo que comprende enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, alteraciones inflamatorias agudas o crónicas en inflamación de la vesícula, pseudopólipos inflamatorios, colitis quística profunda, neumatosis quística intestinal, pancreatitis, apendicitis, enfermedades inflamatorias de las articulaciones tales como artritis reumatoide y/o enfermedades inflamatorias de la piel y de los ojos.

60 Un uso de los compuestos según la invención es particularmente adecuado en enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

65 Una ventaja especial de los compuestos según la invención puede facilitarse debido a que éstos pueden usarse particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades gastrointestinales inflamatorias.

Las enfermedades gastrointestinales pueden seleccionarse particularmente del grupo que comprende intestino irritable (síndrome de intestino irritable), lesiones gástricas, úlceras gastrointestinales, lesiones exógenas y endógenas de la mucosa gastrointestinal, malfunciones del tracto gastrointestinal, adenomas, particularmente en el intestino y/o pólipos juveniles.

5 A las malfunciones del tracto gastrointestinal pertenecen en el sentido de esta invención también los trastornos de tránsito y cólicos tales como cólicos biliares.

10 Los compuestos según la invención pueden ser adecuados de manera adicionalmente especial para su uso para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales inflamatorias. Por ejemplo, los compuestos según la invención además de la acción analgésica y antiinflamatoria pueden ser adecuados para normalizar trastornos producidos mediante la enfermedad de la motilidad intestinal y/o malfunciones del tracto gastrointestinal.

15 Por ejemplo, las enfermedades de intestino irritable (síndrome de intestino irritable) son la causa más frecuente de síndromes de dolor abdominal. Una ventaja de los compuestos según la invención puede facilitarse debido a que los compuestos según la invención pueden aliviar los dolores asociados al síndrome de intestino irritable y/o pueden curar la enfermedad. Es especialmente ventajoso que los compuestos según la invención no presentan ninguna consecuencia negativa preferentemente sobre el peristaltismo intestinal normal.

20 Ciertas indicaciones preferentes se seleccionan del grupo que comprende estados de dolor, inflamaciones, hiperalgesia, dolores neuropáticos, dolores viscerales, dolores periféricos, dolores inflamatorios, artritis reumatoide, molestias de la menstruación que comprenden dolores y/o espasmos, dolores por cálculo renal y cálculo biliar, dolores postoperatorios, prurito, molestias gastrointestinales, tales como síndrome de intestino irritable y/o enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

25 Otro objeto de la invención se refiere a fármacos que comprenden al menos un compuesto según la invención y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles. Se prefieren fármacos que comprenden compuestos de fórmulas (4) o (6) y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles.
30 Adicionalmente, los fármacos según la invención pueden contener también mezclas de dos o más de los compuestos según la invención.

Los fármacos preferentes son agentes contra el dolor. Se prefieren especialmente fármacos para el tratamiento de dolores crónicos.

35 Los fármacos particularmente preferentes son adicionalmente fármacos para el tratamiento de la picazón, particularmente picazón crónica.

40 Un uso preferente de los fármacos que comprenden compuestos según la invención comprende el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades seleccionadas del grupo que comprende enfermedades con dolor, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades gastrointestinales. Preferentemente, los fármacos según la invención son adecuados para el tratamiento de dolores. Más preferentemente, los fármacos según la invención son adecuados para el tratamiento de la picazón.

45 Por la expresión "tratamiento profiláctico" se entiende en el sentido de la presente invención particularmente que los compuestos según la invención pueden administrarse de manera profiláctica, antes de que aparezcan síntomas de una enfermedad o exista el riesgo de una enfermedad. Particularmente, por un "tratamiento profiláctico" se entiende una prevención medicamentosa.

50 Los fármacos más preferentes comprenden al menos un compuesto según la invención y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles y al menos un antagonista del receptor opioide, preferentemente seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, ciprodin, naltrindol, norbinaltorfimina, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonazina, metilnaltrexona y/o cetilciclazocina, preferentemente seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, ciprodin, naltrindol y/o norbinaltorfimina. Se prefiere más el uso de un fármaco que comprende al menos un compuesto según la invención y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles y al menos un antagonista del receptor opioide, preferentemente seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, ciprodin, naltrindol, norbinaltorfimina, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonazina, metilnaltrexona y/o cetilciclazocina. Se prefiere particularmente el uso de un fármaco que comprende al menos un compuesto según la invención y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles y al menos un antagonista del receptor opioide, preferentemente seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, ciprodin, naltrindol, norbinaltorfimina, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonazina, metilnaltrexona y/o cetilciclazocina para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades seleccionadas del grupo que comprende enfermedades con dolor, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades gastrointestinales, particularmente picazón.
65

- 5 Los compuestos según la invención pueden administrarse de manera correspondiente a procedimientos habituales, por ejemplo por vía oral, dérmica, intranasal, transmucosal, pulmonar, enteral, bucal, rectal, mediante inhalación, por medio de inyección por ejemplo por vía intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea y/o intramuscular y/o localmente, por ejemplo en zonas dolorosas del cuerpo. Se prefiere especialmente una administración oral.
- 10 Los compuestos según la invención y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles pueden usarse particularmente para la preparación de fármacos, llevándose éstos junto con al menos un vehículo o coadyuvante a una forma de administración adecuada.
- 15 Los fármacos pueden encontrarse y/o administrarse como formas farmacéuticas líquidas, semisólidas o sólidas, por ejemplo en forma de disoluciones para inyección, gotas, zumos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, comprimidos, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma de múltiples partículas, por ejemplo en forma de microgránulos o gránulos.
- 20 Para una administración oral son adecuadas preferentemente preparaciones en forma de comprimidos, grajeas, cápsulas, gránulos, microgránulos, gotas, zumos y jarabes.
- 25 Para una administración parenteral, tópica o inhalativa son adecuadas preferentemente disoluciones, preferentemente disoluciones oleosas o acuosas, suspensiones, emulsiones, implantes así como pulverizaciones. Los compuestos según la invención pueden usarse también como preparaciones secas que pueden reconstituirse fácilmente, por ejemplo de manera liofilizada, pudiéndose usar los liofilizados obtenidos por ejemplo para la preparación de preparados para inyección.
- 30 Las preparaciones adecuadas para la administración percutánea pueden estar comprendidas por ejemplo en un fármaco de liberación controlada en forma disuelta o en un apósito, eventualmente con la adición de los agentes que favorecen la penetración en la piel. Las formas de preparación que pueden administrarse por vía oral o percutánea pueden liberar los correspondientes compuestos también de manera retardada.
- 35 Se prefieren adicionalmente formas de administración farmacéuticas con liberación retardada (formulación de acción retardada) para la administración oral de los compuestos según la invención. Pueden preferirse formulaciones resistentes a los jugos gástricos. Ciertos ejemplos de formulaciones con liberación retardada son comprimidos de matriz de acción retardada, comprimidos de múltiples capas, cuyo recubrimiento puede estar configurado por ejemplo de manera resistente a los jugos gástricos, tales como recubrimientos a base de goma laca, cápsulas de acción retardada o formulaciones usando polímeros biológicamente degradables, por ejemplo polímeros de poli(ácido láctico).
- 40 Los compuestos según la invención pueden formularse para una administración intravenosa. Se prefieren suspensiones estériles para la administración parenteral, particularmente para la inyección intravenosa. Particularmente para las disoluciones para inyección son adecuados coadyuvantes y/o disolventes preferentemente seleccionados del grupo que comprende dimetilsulfóxido (DMSO), alcoholes, preferentemente alcoholes polihidroxilados, preferentemente seleccionados del grupo que comprende glicerol y/o propilenglicol y/o aceites vegetales.
- 45 Los agentes para la administración tópica pueden encontrarse por ejemplo como polvos, lociones, pomadas, cremas, geles farmacéuticamente compatibles o como sistemas terapéuticos que contienen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos según la invención.
- 50 Los compuestos según la invención pueden administrarse como principios activos terapéuticos individuales o como mezclas con otros principios activos terapéuticos. Pueden administrarse solos, preferentemente se administran en forma de fármacos, particularmente como mezclas con vehículos farmacéuticamente adecuados.
- 55 Para la preparación de fármacos pueden usarse coadyuvantes farmacéuticos fisiológicamente compatibles habituales, preferentemente seleccionados del grupo que comprende materiales de vehículo, cargas, disolventes, diluyentes, agentes humectantes, emulsionantes, colorantes, agentes de conservación, disgregantes, lubricantes, sales para la influencia sobre la presión osmótica, sustancias de tamponamiento, aromas y/o aglutinantes.
- 60 Como sustancias de vehículo pueden usarse sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para una administración enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral y no reaccionen con los compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetato de glicerol y otros glicéridos de ácido graso, gelatinas, lecitina de soja, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco o celulosa.
- 65 Los fármacos indicados pueden estar esterilizados.
- Los compuestos pueden prepararse según procedimientos de síntesis habituales.

Los compuestos según la invención pueden prepararse de manera especialmente preferente mediante un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención, que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) ciclar nitrometano y glutaraldehído para dar 2-nitrociclohexano-1,3-diol;
 b) aminor el nitrodíol obtenido en la etapa a) con aminas primarias o secundarias;
 c) reducir el grupo nitro de la nitrodiamina para dar una amina primaria;
 d) hacer reaccionar la ciclohexanotriamina obtenida en la etapa c) con oxalato de dialquilo;
 e) separar un resto amino del compuesto obtenido en la etapa d);
 10 f) alquilar el compuesto obtenido en la etapa e) con la introducción de los grupos R² y R³;
 g) reducir el anillo de perhidroquinoxalindiona del compuesto obtenido en la etapa f) para dar perhidroquinoxalina;
 h) acilar la amina secundaria obtenida en la etapa g) con la introducción de un grupo C(O)-A-Z;
 i) introducir un resto R¹, preferentemente mediante alquilación, acilación o introducción hidrogenolítica de H.

15 Para los grupos A, Z, R¹, R² y R³ se hace referencia a la descripción anterior en su totalidad.

La ciclación de nitrometano y glutaraldehído para dar 2-nitrociclohexano-1,3-diol según la etapa a) del procedimiento según la invención se realiza preferentemente de manera catalizada con bases, preferentemente usando disolución de hidróxido de sodio como base. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente prótico, preferentemente en metanol.

20 Para la aminación del nitrodíol obtenido en la etapa a) pueden usarse preferentemente aminas primarias, preferentemente seleccionadas del grupo que comprende pirrolidina, bencilamina, p-metoxibencilamina, p-clorobencilamina y/o 3,4-diclorobencilamina. Puede usarse preferentemente bencilamina. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente prótico, preferentemente en agua.

En formas de realización preferentes se realiza la reducción del grupo nitro de la nitrodiamina para dar una amina primaria en la etapa c) del procedimiento según la invención con metanol sobre níquel Raney o con hidrógeno en presencia del catalizador níquel Raney. Puede usarse preferentemente níquel Raney recientemente activado. Preferentemente se añade gas hidrógeno a la reacción. Una presión preferente del hidrógeno se encuentra en el intervalo de 0,2 bar a 100 bar, preferentemente en el intervalo de 0,5 bar a 8 bar, de manera especialmente preferentemente a 1 bar.

35 La reducción puede realizarse en un disolvente aprótico. Preferentemente se realiza la reducción en un disolvente prótico. La reducción se realiza preferentemente en un disolvente seleccionado del grupo que comprende metanol, acetato de etilo, agua y/o tetrahidrofurano, preferentemente en metanol. Las temperaturas de reacción preferentes se encuentran en un intervalo de 20°C a 40°C.

40 La reacción de la ciclohexanotriamina obtenida en la etapa c) con oxalato de dialquilo se realiza preferentemente en un disolvente seleccionado del grupo que comprende metanol y/o acetato de etilo. Pueden usarse preferentemente oxalato de dimetilo y dietilo, pudiéndose usar de manera especialmente preferente oxalato de dimetilo. Mediante esta reacción de la ciclohexanotriamina con oxalato de dialquilo puede realizarse un cierre de anillo para dar un derivado de perhidroquinoxalindiona.

45 Los restos de amina existentes mediante la aminación del nitrodíol obtenido en la etapa a) con aminas primarias o secundarias se separan en la etapa e). Un compuesto usado preferentemente para la aminación es bencilamina, por tanto se realiza preferentemente una desbencilación del sustituyente de bencilamina. Preferentemente se realiza una desbencilación con hidrógeno a 1 bar usando paladio sobre carbono activo como catalizador. Puede obtenerse hidrógeno también *in situ* a partir de fuentes de hidrógeno químicas tales como formiato de amonio, hidrazina o ácido fórmico. Preferentemente se realiza una separación del resto bencilo mediante hidrogenólisis de transferencia catalítica con formiato de amonio y paladio sobre carbono activo. Preferentemente se realiza la reacción a reflujo. Un disolvente preferente es metanol. Preferentemente se realiza la generación de una amina primaria.

50 En otra etapa f) se realiza una alquilación del compuesto obtenido en la etapa e) con la introducción de los grupos R² y R³. Se prefiere una alquilación reductora de una amina primaria. Por ejemplo puede realizarse una reacción con se disolvió formalina y cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN) en un disolvente prótico, preferentemente en metanol.

55 Preferentemente se realiza una alquilación de la amina con halogenoalcanos. Preferentemente se realiza una reacción con yodoalcanos o bromoalcanos y NaHCO₃ en acetonitrilo a reflujo. Se prefieren yodoalcanos, preferentemente seleccionados del grupo que comprende yodometano, yodoetano, 1,4-diyodobutano, 1,5-diyodopentano. También se prefieren bromoalcanos, particularmente 1,4-dibromobutan-2-ol. Preferentemente pueden usarse yodometano o yodoetano.

60 Para la formación de un anillo que contiene nitrógeno pueden usarse preferentemente dihalogenoalcanos halogenados en el extremo. Se prefieren especialmente dihalogenoalcanos que comprenden de dos a seis átomos

de C. Éstos pueden estar monosustituídos o disustituídos con grupos OH y/o grupos carbonilo. Se prefieren muy especialmente los dihalogenoalcanos con cuatro átomos de C. Se prefieren los dihalogenoalcanos seleccionados del grupo que comprende 1,4-diyodobutano, 1,4-dibromobutan-2-ol y/o 1,5-diyodopentano.

5 La alquilación puede realizarse usando bases auxiliares. Las bases auxiliares preferentes se seleccionan del grupo que comprende carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y/o hidrogenocarbonato de sodio. La alquilación puede realizarse en un disolvente aprótico. Preferentemente se realiza la alquilación en un disolvente prótico. Los disolventes que pueden usarse se seleccionan preferentemente del grupo que comprende acetona, acetonitrilo y/o metanol, particularmente acetonitrilo.

10 La reducción del anillo de perhidroquinoxalindiona del compuesto obtenido en la etapa f) para dar la perhidroquinoxalina se realiza preferentemente usando el agente reductor hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4). Se prefiere más una combinación con ácidos de Lewis, por ejemplo cloruro de aluminio. Se prefiere una mezcla 3:1 de hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) y cloruro de aluminio. La reducción puede realizarse en un disolvente aprótico. Preferentemente se realiza la reducción en un disolvente prótico. Un disolvente preferente es tetrahidrofurano (THF). Preferentemente se reduce bajo atmósfera de gas protector de nitrógeno.

20 En otra etapa se realiza una acilación de la amina secundaria obtenida en la etapa g) con la introducción de un grupo C(O)-A-Z.

25 La acilación puede realizarse con agentes de acilación tales como cloruros de ácido o ácidos carboxílicos libres análogos. Preferentemente se realiza la acilación con cloruros de ácido. Pueden usarse de manera especialmente preferente derivados de cloruro de fenilacetilo. Se prefieren especialmente cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo y cloruro de 2-fenilacetilo. La acilación con ácidos carboxílicos se realiza preferentemente con catalizadores. De manera especialmente preferente se seleccionan éstos del grupo que comprende diciclohexilcarbodiimida (DCC) y N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDC).

30 Preferentemente se realiza la acilación de derivados de hidroxipirrolidina con agentes de acilación en la proporción de 1:1.

En otra etapa de procedimiento se realiza una introducción de un resto R^1 , preferentemente mediante alquilación, acilación o introducción hidrogenolítica de H.

35 En formas de realización preferentes puede separarse de manera hidrogenolítica un resto existente, de manera que se realiza una introducción hidrogenolítica de H como resto R^1 . A continuación pueden introducirse en una etapa otros restos R^1 .

40 Para una separación hidrogenolítica se usa preferentemente hidrógeno elemental con paladio sobre carbono como catalizador. Preferentemente se añade a la mezcla ácido clorhídrico. La separación hidrogenolítica puede realizarse en un disolvente aprótico. Preferentemente se realiza la separación hidrogenolítica en un disolvente prótico. Los disolventes preferentes se seleccionan del grupo que comprende agua y/o tetrahidrofurano (THF). Se prefieren mezclas 1:1 de agua y tetrahidrofurano. Una presión preferente del hidrógeno se encuentra en el intervalo de 0,5 bar a 8 bar, preferentemente a 1 bar.

45 El resto R^1 puede introducirse de manera particularmente preferente mediante alquilación o acilación de la amina secundaria.

Preferentemente se realiza una alquilación con aldehídos como alquilación reductora.

50 Como catalizador se usan preferentemente cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Se prefieren especialmente aldehídos seleccionados del grupo que comprende formaldehído butiraldehído, anisaldehído, piridin-2-carbaldehído, nicotinaldehído y/o 1H-imidazol-5-carbaldehído.

55 Preferentemente se realiza una acilación con agentes de acilación tales como cloruros de ácido o ácidos carboxílicos libres análogos. Se prefiere especialmente la acilación con cloruros de ácido. Se prefieren muy especialmente cloruros de ácido seleccionados del grupo que comprende cloruro de benzoilo, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro del éster monometílico del ácido malónico y/o anhídrido del ácido succínico.

60 Los restos esterificados pueden transformarse en ácidos libres mediante la separación del éster.

Las reacciones que pueden realizarse a reflujo pueden realizarse también en un microondas para síntesis.

65 Mediante la reacción de la ciclohexanotriamina con oxalato de dimetilo para dar un derivado de cinoxalina en la etapa d) del procedimiento según la invención se produce un racemato que comprende dos enantiómeros.

En formas de realización preferentes del procedimiento puede preverse, por tanto, separar racematos. En formas de realización más preferentes del procedimiento puede preverse separar mezclas de diastereómeros.

5 La separación de los racematos, diastereómeros o enantiómeros puede realizarse según procedimientos conocidos, particularmente procedimientos cromatográficos, preferentemente por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography*, HPLC) o cromatografía en columna o cromatografía ultra-rápida (FC).

10 Una separación de racematos, diastereómeros o enantiómeros se realiza preferentemente por medio de procedimientos cromatográficos quirales, particularmente cromatografía de líquidos de alto rendimiento quiral. El material de columna quiral puede obtenerse comercialmente.

15 La separación de un racemato puede realizarse también mediante la reacción de una mezcla racémica de un ácido orgánico con un enantiómero puro de un ácido. Las sales diastereoméricas producidas pueden separarse mediante cristalización de fraccionamiento. La separación del racemato se realiza preferentemente debido a que el racemato se hace reaccionar con un ácido enantioméricamente puro. A continuación se realiza la separación mediante recristalización de fraccionamiento o procedimientos cromatográficos, pudiéndose realizar los procedimientos de manera combinada y múltiple.

20 En el sentido de la presente invención ha de entenderse la secuencia indicada de las etapas de procedimiento a) a i) no en el sentido de una sucesión fija. Dependiendo del procedimiento elegido puede variar la secuencia de las etapas de procedimiento de manera correspondiente. Se prefiere que las etapas de procedimiento se realicen en la secuencia indicada.

25 En formas de realización preferentes pueden purificarse los compuestos obtenidos, por ejemplo por medio de procedimientos cromatográficos, preferentemente por ejemplo por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento o cromatografía en columna.

30 A continuación se indican los ejemplos que sirven para la ilustración de la presente invención.

Para las reacciones químicas se usaron matraces redondos. Si se usaron sustancias sensibles a la hidrólisis y/u oxidación o se realizaron hidrogenaciones con hidrógeno elemental, entonces se usaron matraces Schlenk secos. Como gas inerte se usó nitrógeno de la empresa Air Liquide, Düsseldorf. En el funcionamiento con gas inerte se añadieron sustancias o bien en contracorriente o bien a través de septos.

35 Las reacciones a 0°C se enfriaron mediante una mezcla de hielo/agua.

El desarrollo de la reacción y la totalidad de una reacción unida a ello se monitorizó mediante cromatografía de capa fina.

40 Las sustancias aisladas se almacenaron a +5°C.

45 Los disolventes usados se adquirieron en calidad p.A. (p.A., para el análisis) y se usaron sin purificación adicional. Se prepararon disolventes absolutos, libres de agua mediante destilación a través de un medio secante en una atmósfera de gas inerte. Se usó agua en forma desmineralizada.

50 Se realizó una purificación de los compuestos por medio de la cromatografía ultra-rápida, una variante de la cromatografía en columna. Como fase estacionaria se usó gel de sílice 60 (40 - 63 mm) de la empresa Merck. La fase móvil, el diámetro de la columna (0), la altura de llenado de gel de sílice así como el volumen de fracción se adaptaron a las condiciones de ensayo y se describen en las instrucciones de procedimiento individuales.

Ejemplo 1

55 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona

1.1 Preparación de (2r)-2-nitrociclohexano-1,3-diol

60 En un matraz redondo de 1 l se añadieron a una disolución acuosa de glutaraldehído al 25% (182 ml, 460 mmol), nitrometano (38 ml, 0,71 mol) y CH₃OH (600 ml). A de 0°C a 5°C se añadió gota a gota NaOH 2 M (12 ml). Se separó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente (20-23°C). La disolución amarilla producida se neutralizó mediante la adición de intercambiador catiónico ácido (Merck) (16,8 g) y se agitó durante 20 minutos. Se separó por filtración la resina intercambiadora y se lavó con poco CH₃OH. El filtrado se evaporó a vacío hasta obtener un estado semisólido. El residuo se suspendió en EtOH (100 ml) y tolueno (250 ml). La mezcla bifásica producida se evaporó de nuevo a vacío. El sólido producido se disolvió en EtOH (100 ml) caliente (de 65°C a 70°C) y se mezcló con tolueno (250 ml). Los cristales incoloros producidos se separaron por filtración y se secaron a alto vacío.

1.2 Preparación de (2r)-N1,N3-dibencil-2-nitrociclohexano-1,3-diamina

En un matraz redondo de 250 ml se disolvió bencilamina (26,4 ml, 0,24 mol) en H₂O (60 ml) y se mezcló con (2r)-2-nitrociclohexano-1,3-diol (19,3 g, 0,12 mol). Se agitó la disolución amarilla durante 16 horas a temperatura ambiente.
5 El precipitado amarillo producido se separó por filtración y a continuación se recristalizó con CH₃OH. Se obtuvo un sólido incoloro.

1.3 Preparación de (2r)-N¹,N³-dibencilciclohexano-1,2,3-triamina

10 Se disolvió (2r)-N¹,N³-dibencil-2-nitrociclohexano-1,3-diamina (0,34 g, 1,0 mmol) en CH₃OH (2,5 ml) y se mezcló con níquel Raney (Acros Organics, Geel, Bélgica) (0,96 g; 1 ml de suspensión depositada contenía aproximadamente 0,6 g de níquel Raney; véase Gattermann, L.; Wieland, H.; Wieland, T.; Sucrow, W. Die Praxis des organischen Chemikers, 43^a edición; Walter de Gryter: Berlín 1982; 555). La suspensión se agitó a 1 bar de H₂ durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se separó por filtración del catalizador y la disolución se evaporó a vacío. Se
15 obtuvo un aceite amarillo claro.

1.4 Preparación de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(bencilamino)perhidroquinoxalin-2,3-diona

20 Se disolvió (2r)-N¹,N³-dibencilciclohexano-1,2,3-triamina (100 mg, 0,32 mmol) en CH₃OH (2,0 ml) y se mezcló con oxalato de dimetilo (38 mg, 0,32 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. A continuación se evaporó de nuevo a vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo. Se obtuvo el producto como sólido incoloro.

1.5 Preparación de (4aRS,5SR,8aRS)-5-amino-1-bencilperhidroquinoxalin-2,3-diona

25 Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(bencilamino)perhidroquinoxalin-2,3-diona (1,19 g, 3,28 mmol) en metanol (40 ml) y se mezcló con NH₄HCO₂ (2,07 g, 32,8 mmol). Además se añadieron 120 mg de paladio sobre carbono (Merck). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación se separó por filtración del catalizador y se evaporó a vacío. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se lavó tres veces con NaOH 0,1 N. La fase orgánica se secó
30 sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Se obtuvo un sólido incoloro.

1.6 Preparación de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-2,3-diona

35 Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-5-amino-1-bencilperhidroquinoxalin-2,3-diona (3,06 g, 11,2 mmol) en CH₃CN (300 ml). Se añadieron NaHCO₃ (6,4 g, 76,2 mmol) y 1,4-diyodobutano (13,9 g, 44,8 mmol, 5,9 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se separó NaHCO₃ con filtro de banda azul (Schleicher&Schuell) y la disolución amarilla se concentró a vacío. El sólido se suspendió en CH₂Cl₂ y se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. Se obtuvo un sólido amarillo claro.

1.7 Preparación de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalinaPreparación del Al(AIH₄)₃:

45 Se añadió AlCl₃ secado (45 mg, 0,33 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz Schlenk y se mezcló con THF absoluto (2,5 ml). La disolución incolora, transparente producida se agitó durante 5 minutos a 0°C. A continuación se añadió gota a gota una disolución de LiAlH₄ 1,0 M (1,0 ml, 1,0 mmol). La suspensión se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se produjo una suspensión con Al(AIH₄)₃ 1,33 mmol.

Reducción:

50 Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-2,3-diona (59 mg, 0,18 mmol) en THF absoluto (3 ml) y se añadió a la suspensión de Al(AIH₄)₃ enfriada hasta 0°C. La suspensión se agitó durante 45 minutos a 0°C, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 20 minutos. Después se añadió gota a gota cuidadosamente NaOH 2 N (2 ml) con enfriamiento con hielo. La suspensión se extrajo cinco veces con
55 CH₂Cl₂ (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El producto se obtuvo como sólido amarillo claro.

1.8 Preparación de 1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-bencil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

60 Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalina (325 mg, 1,09 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (35 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (291 mg, 1,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos se añadió NaOH 2 N (35 ml) y se agitó fuertemente durante 2 horas. La fase acuosa se separó. La fase orgánica se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N)
65 a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. Se obtuvo un sólido amarillo claro.

1.9 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona

Se disolvió 1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-bencil-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona (244 mg, 0,50 mmol) en THF / H₂O (1:1, 50 ml) y se mezcló con HCl conc. (5 ml) así como paladio sobre carbono (Pd/C) (Merck) (98,4 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 1 bar de H₂ a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y se evaporó THF a vacío. La fase acuosa se llevó con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo cinco veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo amarillo se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice 60 (40 - 63 μm, (Merck) columna Ø 3 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0,1, l = 17 cm, V = 10 ml) y se obtuvo una resina amarilla.

Ejemplo 2

Preparación de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de (4aRS,5SR,8aRS)-5-amino-1-bencilperhidroquinoxalin-2,3-diona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.5.

2.1 Preparación de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-2,3-diona

Se disolvió In acetonitrilo (16 ml) (4aRS,5SR,8aRS)-5-amino-1-bencilperhidroquinoxalin-2,3-diona (144 mg, 0,53 mmol) y se añadió NaHCO₃ (300 mg, 3,57 mmol) y 1,4-dibromobutan-2-ol racémico (pureza del 85%, 1,15 g, 4,20 mmol, 0,57 ml). Tras 24 horas se separó NaHCO₃ y se evaporó a vacío. El sólido se suspendió en CH₂Cl₂ y se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultra-rápida a través de gel de sílice 60 (40 - 63 μm, (Merck) Ø 2 cm, acetona / MeOH / Et₂NH 9,5 : 0,5 : 0,1, l = 17 cm, V = 5 ml). Se aisló un sólido amarillo claro.

2.2 Preparación de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalinaPreparación del Al(AlH₄)₃:

Se añadió AlCl₃ secado (940 mg, 6,8 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz Schlenk y se mezcló con THF absoluto (52 ml). La disolución incolora, transparente producida se agitó durante 5 minutos a 0°C. A continuación se añadió gota a gota una disolución de LiAlH₄ 1,0 M (21 ml, 21 mmol). La suspensión se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se produjo una suspensión con 27,8 mmol Al(AlH₄)₃.

Reducción:

Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-2,3-diona (1,29 g, 3,8 mmol) en THF absoluto (65 ml) y se añadió a la suspensión de Al(AlH₄)₃ enfriada hasta 0°C. La suspensión se agitó durante 45 minutos a 0°C, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 20 minutos. Después se añadió gota a gota cuidadosamente NaOH 2 N (13 ml) con enfriamiento con hielo. La suspensión se extrajo cinco veces con CH₂Cl₂ (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El producto se obtuvo como sólido amarillo claro.

2.3 Preparación de 1-[(4aRS,8SR,8aSR)-4-bencil-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalina (2,6 g, 8,1 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (200 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (1,8 g, 8,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos se añadió NaOH (2 N, 200 ml) y la mezcla de reacción se agitó fuertemente durante la noche. La fase acuosa se separó. La fase orgánica se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. Se aisló un sólido amarillo claro.

2.4 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

Se disolvió 1-[(4aRS,8SR,8aSR)-4-bencil-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona (373 mg, 0,74 mmol) en THF/H₂O (1:1, 74 ml) y se mezcló con HCl concentrado (7,4 ml) así como 158 mg de paladio sobre carbono (Merck). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 1 bar de H₂ a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y se evaporó THF a vacío. La fase acuosa se llevó con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo cinco veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo amarillo se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice 60 (40 -

63 μm , (Merck) \varnothing 3 cm, CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 9:1:0,1, l = 18 cm, V = 10 ml) y se obtuvo una resina amarilla clara.

Ejemplo 3

5 Preparación de 1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-bencil-8-(pirrolidin-1-il)]perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-2,3-diona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.6.

10 3.1 Preparación de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalina

Preparación del $\text{Al}(\text{AlH}_4)_3$:

15 Se añadió AlCl_3 secado (45 mg, 0,33 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz Schlenk y se mezcló con THF absoluto (2,5 ml). La disolución incolora, transparente producida se agitó durante 5 minutos a 0°C . A continuación se añadió gota a gota una disolución de LiAlH_4 1,0 M (1,0 ml, 1,00 mmol). La suspensión se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se produjo una suspensión con $\text{Al}(\text{AlH}_4)_3$ 1,33 mmol.

Reducción:

20 Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-2,3-diona (59 mg, 0,18 mmol) en THF absoluto (3 ml) y se añadió a la suspensión de $\text{Al}(\text{AlH}_4)_3$ enfriada hasta 0°C . La suspensión se agitó durante 45 minutos a 0°C , se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 20 minutos. Después se añadió gota a gota cuidadosamente NaOH 2 N (2 ml) con enfriamiento con hielo. La suspensión se extrajo cinco veces con CH_2Cl_2 (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío. El producto se obtuvo como sólido amarillo claro.

30 3.2 Preparación de 1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-bencil-8-(pirrolidin-1-il)]perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

35 Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalina (325 mg, 1,09 mmol) en CH_2Cl_2 absoluto (35 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (291 mg, 1,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos se añadió NaOH 2 N (35 ml) y se agitó fuertemente durante 2 horas. La fase acuosa se separó. La fase orgánica se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío. El producto se obtuvo como sólido amarillo claro.

Ejemplo 4

40 Preparación de acetato de $\langle(3SR)$ y $(3RS)$ -1-[(4aRS,5RS,8aSR)-4-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-perhidroquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il]-2-(3,4-diclorofenilo)

45 La preparación se realizó partiendo de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalina, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.2.

4.1 Preparación de acetato de $\langle(3SR)$ y $(3RS)$ -1-[(4aRS,5RS,8aSR)-1-bencil-4-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-perhidroquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il]-2-(3,4-diclorofenilo)

50 Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalina (0,70 g, 2,2 mmol) en CH_2Cl_2 absoluto (100 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (1,1 g, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 4 horas se añadió NaOH 2 N (4,5 ml) y se agitó fuertemente durante la noche. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaOH 2 N. A continuación se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultra-rápida a través de gel de sílice 60 (40 - 63 μm , (Merck) columna \varnothing 2 cm, EE / Et_2NH 10:0,1; l = 15 cm, V = 5 ml). Se aisló una resina amarilla clara.

4.2 Preparación de acetato de $\langle(3SR)$ y $(3RS)$ -1-[(4aRS,5RS,8aSR)-4-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-perhidroquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il]-2-(3,4-diclorofenilo)

60 Se disolvió acetato de $\langle(3SR)$ y $(3RS)$ -1-[(4aRS,5RS,8aSR)-1-bencil-4-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-perhidroquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il]-2-(3,4-diclorofenilo) (299 mg, 0,43 mmol) en THF / H_2O (1:1, 59 ml) y se mezcló con HCl concentrado (5,9 ml) así como Pd/C (81 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos a 1 bar de H_2 a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el metanol del filtrado se evaporó a vacío. La fase acuosa se llevó con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo cinco veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo amarillo se purificó mediante cromatografía en columna (0 2 cm, CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3

9.5:0.5:0.05, 1= 16 cm, V = 5 ml). Se evaporaron las fracciones de producto, el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y la disolución se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo amarillo se purificó mediante cromatografía en columna (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0,1, l = 15 cm, V = 5 ml) y se obtuvo un sólido amarillo.

Ejemplo 5

Preparación de 1-((4aRS,8SR,8aSR)-4-bencil-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalina, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.2.

Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalina (2,6 g, 8,1 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (200 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (1,8 g, 8,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos se añadió NaOH (2 N, 200 ml) y la mezcla de reacción se agitó fuertemente durante la noche. La fase acuosa se separó. La fase orgánica se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Se aisló un sólido amarillo claro.

Ejemplo 6

Preparación de 1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-benzoil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

Bajo N₂ se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (111 mg, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (14 ml) y se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (47 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,05, l = 15 cm, V = 5 ml) y se obtuvo como resina amarilla.

Ejemplo 7

Preparación de 1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-acetil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

Bajo N₂ se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (113 mg, 0,29 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (14 ml) y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (27 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,05, l = 15 cm, V = 5 ml). Se obtuvo una resina amarilla.

Ejemplo 8

Preparación de 1-((4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]propan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

Bajo N₂ se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (40,7 mg, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (5 ml) y se añadió gota a gota cloruro de propionilo (11,4 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0,1, l = 16 cm, V = 3 ml). Se obtuvo una resina amarilla.

Ejemplo 9

Preparación de ((4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]carboxilato de metilo

Para una mejor claridad se acepta en éste y los siguientes compuestos la numeración del anillo de quinoxalina de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona.

5 La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

10 Se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (100,9 mg, 0,25 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en CH₂Cl₂ absoluto (13 ml) y se mezcló con cloroformiato de metilo (28,9 mg, 0,31 mmol). La disolución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,05, l = 16 cm, V = 5 ml) y se obtuvo como resina amarilla.

Ejemplo 10

15 Preparación de {(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de etilo

20 La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

25 Se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (104,9 mg, 0,26 mmol) bajo N₂ en CH₂Cl₂ absoluto (13 ml) y se mezcló con cloroformiato de etilo (34,5 mg, 0,32 mmol). La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,05, l = 18 cm, V = 5 ml). Se obtuvo una resina amarilla.

Ejemplo 11

30 Preparación de ácido 3-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropiónico

La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

35 Bajo N₂ se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (103 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (13 ml) y se añadió gota a gota cloruro de éster monometílico del ácido malónico (42 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se suspendió en 20 ml y se mezcló con NaOH 2 N (2 ml). La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se evaporó de nuevo a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 8:2:0,1, l = 15 cm, V = 5 ml). El producto bruto se suspendió de nuevo en CH₂Cl₂, se filtró con un crisol de filtro de vidrio G4 y Celite® (tierra de diatomeas de la empresa CELITE Corp., Lompoc, EE.UU.) y el filtrado se evaporó a vacío. Se obtuvo un sólido incoloro.

Ejemplo 12

45 Preparación de ácido 4-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-4-il]-4-oxobutírico

50 La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

55 En un matraz Schlenk de 50 ml se disolvió bajo N₂ 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (108,6 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (14 ml). La disolución se mezcló anhídrido de ácido succínico (33 mg, 0,33 mmol) así como la punta de la espátula de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se evaporó a vacío casi hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 8:2:0,1, l = 17 cm, V = 5 ml). Las fracciones con el producto se evaporaron a vacío y se suspendieron de nuevo en CH₂Cl₂. Se filtró con un crisol de filtro de vidrio G4 y Celite y el filtrado se evaporó a vacío. El producto dio como resultado un sólido amarillo.

Ejemplo 13

65 Preparación de 3-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropionato de metilo

La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-

1-*il*]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

Bajo N₂ se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-8-(pirrolidin-1-*il*)]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona (101 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (13 ml) y se añadió gota a gota cloruro del éster monometílico del ácido malónico (42 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,05, l = 15 cm, V = 5 ml). Se obtuvo una resina amarilla.

Ejemplo 14

Preparación de 1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-benzoil-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*SR*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*RS*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

Bajo N₂ se disolvió la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*SR*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*RS*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona (120 mg, 0,29 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (18 ml) y se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (23 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0,05, l = 15 cm, V = 5 ml). Se evaporaron las fracciones de producto y se suspendieron en CH₂Cl₂. La fase orgánica se extrajo tres veces con HCl (1 N). La fase acuosa se llevó con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,05, l = 15 cm, V = 5 ml). Se evaporaron las fracciones de producto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH / H₂O / Et₂NH 70:30:0,1) tal como se describe a continuación.

Para ello se usó una bomba L-7150, automuestreador L-7200, detector UV L-7400, interface D-7000 y software HSM (todos de la empresa Merck Hitachi). Las disoluciones se prepararon individualmente o se usó una mezcla de metanol / agua con el 0,1% de dietilamina. La velocidad de flujo ascendía a 9.000 ml/min. Se usó una columna Phenomenex Gemini 5 µm C18 110A. Se trabajó a temperatura ambiente. El volumen de inyección ascendió a 400 µl. La detección se realizó a 225 nm. El residuo se disolvió en MeOH (500 µl). Se inyectaron 400 µl (80% de toda la cantidad de sustancia), los 100 µl restantes se rellenaron con MeOH hasta obtener 500 µl. De esta disolución se inyectaron en un segundo curso de nuevo 400 µl, de modo que en total el 96% de la muestra se purificó mediante cromatografía en dos cursos.

De la fracción de producto se evaporó MeOH, la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se aisló un sólido incoloro.

Ejemplo 15

Preparación de [(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-4-*il*]}carboxilato de metilo

La preparación se realizó partiendo de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*SR*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*RS*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

Bajo N₂ se disolvió la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*SR*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aSR*)-8-[(3*RS*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-1-*il*]-etan-1-ona (132 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (20 ml) y se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (30 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0,05, l = 15 cm, V = 5 ml). Se evaporaron las fracciones de producto y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (tal como se describió en el ejemplo 14 en MeOH / H₂O / Et₂NH 70:30:0,1). De la fracción de producto se evaporó MeOH a vacío, la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se aisló una resina amarilla clara.

Ejemplo 16

Preparación de ácido 3-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3*SR*) y (3*RS*)-3-hidroxi-*il*]]perhidroquinoxalin-4-*il*]}-3-oxopropiónico

La preparación se realizó partiendo de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

- 5 Bajo N₂ se disolvió la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona (104 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (15 ml) y se añadió gota a gota cloruro de éster monometílico del ácido malónico (34 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se suspendió en MeOH (20 ml) y se mezcló con NaOH 2 N (2 ml). La disolución se agitó durante la noche y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultra-rápida (1. Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 8:2:0,1, l = 15 cm, V = 5 ml; 2. Ø 1 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 8:2:0,2, l = 14 cm, V = 3 ml). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (tal como se describió en el ejemplo 14 en MeOH / H₂O / Et₂NH 40:60:0,1). De la fracción de producto se evaporó MeOH, la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y evaporaron. Se aisló un aceite incoloro.

Ejemplo 17

- 20 Preparación de 3-((4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il)-3-oxopropionato de metilo

La preparación se realizó partiendo de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

- 25 Bajo N₂ se disolvió la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona (204 mg, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (30 ml) y se añadió gota a gota cloruro de éster monometílico del ácido malónico (67 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0,05, l = 15 cm, V = 5 ml). Se obtuvo una resina amarilla.

Ejemplo 18

- 35 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

- 40 Se disolvió formalina (37%, 223 mg, 2,7 mmol) en 5 ml de MeOH y se mezcló con NaBH₃CN (17,2 mg, 0,27 mmol). Se ajustó el valor de pH con ácido acético concentrado hasta 5. A continuación se añadió a la mezcla de reacción 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona (109 mg, 0,27 mmol), disuelta en MeOH (15 ml), y la mezcla de agitó durante 1,5 horas. Tras la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (12 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado producido se separó por filtración y MeOH se separó por evaporación a 100 mbar del filtrado. La fase acuosa se extrajo cinco veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,05, l = 16 cm, V = 5 ml). Se aisló una resina amarilla.

Ejemplo 19

- Preparación de 1-((4aRS,8SR,8aRS)-4-butil-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il)-2-(3,4-diclorofenil)-etan-1-ona

- 55 La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

- 60 Se disolvió butiraldehído (93 mg, 1,3 mmol) en 5 ml de MeOH y se mezcló con NaBH₃CN (82 mg, 1,3 mmol). Se ajustó el valor de pH con ácido acético concentrado hasta 5. A continuación se añadió a la mezcla de reacción 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona (101 mg, 0,25 mmol), disuelta en MeOH (15 ml), y la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (15 ml) se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado producido se separó por filtración. La fase acuosa del filtrado se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,1, l = 15 cm, V = 5 ml). Se aisló una resina incolora.

65

Ejemplo 20

Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-(4-metoxibencil)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

5 La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

10 Se disolvió anisaldehído (361 mg, 2,6 mmol) en 5 ml de MeOH y se mezcló con NaBH₃CN (170 mg, 2,6 mmol). Se ajustó el valor de pH con ácido acético concentrado hasta 5. A continuación se añadió a la mezcla de reacción 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona (105 mg, 0,26 mmol), disuelta en MeOH (15 ml), y se agitó la mezcla durante la noche. Tras la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (15 ml) se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado producido se separó por filtración. La fase acuosa del filtrado se lavó tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,1, l = 15 cm, V = 5 ml). Las fracciones que contienen el producto se evaporaron, el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y la disolución se extrajo tres veces con HCl (1 N). A continuación se llevó la fase acuosa con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. Se aisló una resina amarilla.

Ejemplo 21

Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(piridin-2-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

25 La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

30 Se disolvió piridin-2-carbaldehído (268 mg, 2,5 mmol) en MeOH (5 ml) y se mezcló con NaBH₃CN (157 mg, 2,5 mmol). Se ajustó el valor de pH con ácido acético concentrado hasta 5. A continuación se añadió a la mezcla de reacción 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona (98 mg, 0,25 mmol), disuelta en MeOH (15 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (15 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado producido se separó por filtración. La fase acuosa del filtrado se extrajo cinco veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó cuatro veces mediante cromatografía ultra-rápida (respectivamente Ø 2 cm, l = 15 cm, V = 5 ml; 1. CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,1, 2. CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,1, 3. CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,75:0,25:0,15, 4. CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:0,15). A continuación se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (tal como se describió en el ejemplo 14 en MeOH / H₂O / Et₂NH 80:20:0,1). De la fracción de producto se evaporó MeOH, la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se aisló una resina amarilla.

Ejemplo 22

45 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

50 La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

55 Se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona (120 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (10 ml) y se mezcló con nicotinaldehído (65 mg, 0,61 mmol), NaBH(OAc)₃ (128 mg, 0,61 mmol) y ácido acético (36 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 21 horas se añadieron otra vez las mismas cantidades de nicotinaldehído, NaBH(OAc)₃ y ácido acético y se agitó la mezcla de reacción durante 3,5 horas. A continuación se filtró y la fase orgánica se extrajo tres veces con HCl (1 N). La fase acuosa se llevó con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (tal como se describió en el ejemplo 14 en MeOH / H₂O / Et₂NH 80:20:0,1). De la fracción de producto se evaporó MeOH, la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se aisló una resina amarilla.

Ejemplo 23

65 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*aRS*,8*SR*,8*aRS*)-4-[(1*H*-imidazol-5-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

La preparación se realizó partiendo de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*RS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 1.1 a 1.9.

5 Se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*RS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona (134 mg, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (10 ml) y se mezcló con 1*H*-imidazol-5-carbaldehído (65 mg, 0,67 mmol), NaBH(OAc)₃ (143 mg, 0,67 mmol) y ácido acético (41 mg, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A continuación se filtró y la fase orgánica se extrajo tres veces con HCl (1 N). La fase acuosa se llevó con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (tal como se describió en el ejemplo 14 en MeOH / H₂O / Et₂NH 80:20:0,1). De la fracción de producto se evaporó MeOH, la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se aisló un sólido incoloro.

Ejemplo 24

15 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*RS)-4-metil-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

20 La preparación se realizó partiendo de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

25 Se disolvió formalina (37%, 170 mg, 2,1 mmol) en 5 ml de MeOH y se mezcló con NaBH₃CN (132 mg, 2,1 mmol). Se ajustó el valor de pH con ácido acético concentrado hasta 5. A continuación se añadió la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona (86 mg, 0,21 mmol), disuelta en MeOH (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Tras la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (15 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado producido se separó por filtración. Se separó MeOH por evaporación a 100 mbar del filtrado. La fase acuosa se extrajo cinco veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0.1, l = 16 cm, V = 5 ml). Se aisló una resina amarilla.

Ejemplo 25

35 Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

40 La preparación se realizó partiendo de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

45 Una disolución de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona (103 mg, 0,25 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió gota a gota a una disolución de nicotinaldehído (53 mg, 0,49 mmol) y NaBH₃CN (157 mg, 2,5 mmol) en MeOH (5 ml). Se ajustó el valor de pH con ácido acético concentrado a pH 5. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Tras la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (15 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado producido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9,5:0,5:1, l = 16 cm, V = 3 ml). Las fracciones que contienen el producto se evaporaron.

50 El residuo se purificó mediante HPLC (tal como se describió en el ejemplo 14 en MeOH / H₂O / Et₂NH 70:30:0,1). De la fracción de producto se evaporó MeOH, la fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se aisló una resina amarilla.

55 Ejemplo 26

Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-4-[(1*H*-imidazol-5-il)metil]-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona

60 La preparación se realizó partiendo de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

65 Se disolvió 1*H*-imidazol-5-carbaldehído (262 mg, 2,7 mmol) en MeOH (5 ml) y se mezcló con NaBH₃CN (172 mg, 2,7 mmol). Se ajustó el valor de pH con ácido acético concentrado hasta 5. A continuación se añadió a la mezcla de reacción la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4*a*RS,8SR,8*a*SR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.4.

il]perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona (113 mg, 0,27 mmol), disuelta en MeOH (15 ml), y se agitó durante 5 horas. Tras la adición de disolución saturada de Na₂CO₃ (15 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado producido se separó por filtración. El filtrado se lavó tres veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, CH₂Cl₂ / MeOH / NH₃ 9:1:0,1, l = 15 cm, V = 5 ml). Las fracciones que contienen el producto se evaporaron. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se extrajo tres veces con HCl (1 N). La fase acuosa se llevó con NaOH (2 N) a pH 8 y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío. Se aisló una resina amarilla.

Ejemplo 27

Preparación de acetato de ((3SR) y (3RS)-1-[(4aRS,5RS,8aSR)-1-bencil-4-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-perhidroquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il)-2-(3,4-diclorofenilo)

La preparación se realizó partiendo de (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalina, que se preparó tal como se describió en el ejemplo 2.1 a 2.2.

Se disolvió (4aRS,5SR,8aRS)-1-bencil-5-((3SR) y (3RS)-hidroxipirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalina (0,70 g, 2,2 mmol) en CH₂Cl₂ absoluto (100 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (1,1 g, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 4 horas se añadió NaOH 2 N (4,5 ml) y se agitó fuertemente durante la noche. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaOH 2 N. A continuación se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultra-rápida (Ø 2 cm, EE / Et₂NH 10:0,1, l = 15 cm, V = 5 ml). Se aisló una resina amarilla clara.

Ejemplo 28

Estudios para la inhibición del dolor *in vivo* en el ratón

Se sometió a estudio la actividad antinociceptiva en la prueba de contorsión inducida con fenilquinona en el ratón, tal como se describe en Hendershot, L. C.; Forsaith, J. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1959, 125, 237-240.

Para ello se usaron ratones machos NMRI (Charles River, Alemania) con un peso de 25 g a 30 g. A grupos de 10 animales se les administró por vía intravenosa respectivamente la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona en una concentración de 3,16 mg/kg, 10 mg/kg o 21,5 mg/kg disuelta en PEG 200 (polietilenglicol, Merck Schuchardt OHG) o el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona en una concentración de 10 mg/kg disuelto en PEG 200. Tras 10 minutos se administró por vía intraperitoneal 0,3 ml de una disolución acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenil-p-benzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen). La disolución de fenilquinona se preparó añadiendo un 5% de etanol y se guardó en el baño de agua a 45°C.

A continuación se contó el número de movimientos de estiramiento inducidos por el dolor, las denominadas reacciones de contorsión (número n), durante 10 minutos. Como las denominadas reacciones de contorsión se designa el estiramiento del cuerpo con la extensión de las extremidades traseras. Si una sustancia es eficaz de manera analgésica, se reduce el número de movimientos de estiramiento en comparación con un grupo control que no ha obtenido la sustancia de prueba.

Para ello se colocaron los animales individualmente en jaulas de observación. Por medio de un contador de teclas se hizo el recuento del número de movimientos de estiramiento inducidos por el dolor 5-20 minutos tras la administración de fenilquinona durante 15 minutos. Como control se llevan animales que obtuvieron disolución de vehículo de PEG 200 (por vía intravenosa, i. v.) y fenilquinona (por vía intraperitoneal, i. p.).

La inhibición porcentual de las reacciones de contorsión mediante la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona o 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona se calculó según la siguiente fórmula (d):

$$\text{Inhibición} = 100\% - \frac{n \text{ (animales tratados)}}{n \text{ (control)}} \cdot 100\% \quad (d)$$

Se determinó que con una dosis de 10 mg/kg del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il}etan-1-ona se obtuvo una inhibición de aproximadamente el 9%. No se determinaron efectos secundarios notables.

Adicionalmente pudo determinarse que la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona a una concentración de 3,16 mg/kg inhibió el 5% de los movimientos de contorsión, a una concentración de 10 mg/kg el 40%, y a una concentración de 21,5 mg/kg el 97%.

Por consiguiente pudo determinarse una acción analgésica de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona.

Ejemplo 29

Estudios para la inhibición del dolor en el modelo de dolor inflamatorio visceral

En este ensayo con animales se provocó en el ratón una colitis no neurogénica (inflamación) inducida por aceite de mostaza. Distintos grupos de ensayo dentro de los experimentos proporcionan información sobre la analgesia mediada de manera periférica y central del compuesto sometido a ensayo 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona. Si no se indica de manera diferente, se realizaron los ensayos tal como se describe en Christoph, T.; Kögel, B.; Schiene, K.; Méen, M.; De Vry, J.; Friedrichs, E. Eur. J. Pharmacol. 2005, 507, 87-98.

Mediante el comportamiento de los animales, de dos a doce minutos tras la administración por vía rectal de aceite de mostaza se detectó cuantitativamente según esto el dolor visceral espontáneo, por ejemplo mediante salto, temblor o vocalización, en forma de una puntuación de dolor. Tras de 20 a 40 minutos se estimuló mecánicamente la pared abdominal de los animales. Se determinaron alodinia mediada de manera central e hiperalgesia mediante filamentos de von Frey (1 nm o 16 nm).

La dimensión de los grupos de ensayo ascendía a $n = 7$ ratones. A un grupo control de animales se administró polietilenglicol, PEG200 (Merck Schuhardt OHG), por vía rectal, en un segundo grupo se provocó una colitis mediante aceite de mostaza administrado por vía rectal. A otros grupos se administró aceite de mostaza (por vía rectal) y la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona o 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, disueltos en PEG 200, por vía intravenosa. Según esto a un grupo de ensayo se administró el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona en una concentración de 21,5 mg/kg. A otros grupos de ensayo se administró la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona en concentraciones de 1,0 mg/kg, 3,16 mg/kg y 10 mg/kg. Como volumen de administración se usaron 10 ml/kg.

Una acción reducida en el grupo al que se administró el aceite de mostaza y la mezcla de diastereómeros o 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, es un indicio de una acción analgésica del compuesto.

La realización del ensayo en detalle:

Se habituaron ratones macho NMRI (Charles River, Alemania) con un peso corporal de 20 g a 35 g a un enrejado en jaulas de plexiglás (superficie 14,5 x 14,5 cm, altura 10 cm) durante aproximadamente 30 minutos.

El comportamiento de los ratones con respecto a la estimulación mecánica de diez veces por medio de filamentos de von Frey (Grünenthal GmbH) con una fuerza de 1 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN y 32 mN sobre la pared abdominal se recogió como valor preliminar. El comportamiento se analizó o bien mediante la suma del número de las reacciones nociceptivas o bien mediante la calidad de estas reacciones nociceptivas y su ponderación mediante multiplicación del número de reacciones por el correspondiente factor y a continuación la suma del total. Los factores eran a este respecto los siguientes: factor 1: ligera elevación del abdomen, lamido del sitio de irritación, apartarse; factor 2: estiramiento hacia fuera de las patas traseras, ligero salto alejándose, temblor de las patas traseras, lamido brusco, fuerte del sitio de irritación; factor 3: salto alejándose, vocalización.

A continuación se realizó en los grupos de ensayo la administración intravenosa de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona o 10 ml/kg de disolvente PEG 200.

Tras 5 minutos se administró una administración rectal de 50 μ l de una disolución al 3,5% de aceite de mostaza en PEG200.

Un grupo control de animales obtuvo una administración rectal de 50 μ l de PEG200.

5 De 2 a 12 minutos tras la administración de aceite de mostaza, los animales mostraron un comportamiento de dolor visceral espontáneo que se observó. El número de reacciones se multiplicó por el correspondiente factor (factor 1: ligera elevación del abdomen, lamido del sitio de irritación, apartarse; factor 2: estiramiento hacia fuera de las patas traseras, ligero salto alejándose, temblor de las patas traseras, lamido brusco, fuerte del sitio de irritación; factor 3: salto alejándose) y a continuación se forma la suma que representa la puntuación de dolor visceral espontáneo.

10 De 20 a 40 minutos tras la administración de aceite de mostaza se observó de nuevo el comportamiento de los animales con respecto a estimulación mecánica de diez veces por medio de filamentos de von Frey con 1 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN y 32 mN sobre la pared abdominal y se cuantificó tal como se describió anteriormente.

15 La alodinia mecánica transmitida se determinó según esto a partir de la suma de las reacciones con respecto a la estimulación con el filamento de von Frey de 1 mN de fuerza. La hiperalgesia mecánica transmitida se determinó a partir de la suma de las reacciones ponderadas con respecto a la estimulación con el filamento de von Frey de 16 mN de fuerza.

20 La acción de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona se describió en comparación con el grupo control mediante 1. inhibición del comportamiento de dolor visceral espontáneo, 2. inhibición de la alodinia mecánica transmitida y 3. inhibición de la hiperalgesia mecánica transmitida.

Las valoraciones estadísticas se realizaron con el programa SYSTAT, versión 11 para Windows.

30 Pudo determinarse que el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona en el ensayo de dolor espontáneo mostró una muy buena acción. La puntuación de dolor correspondía a la del grupo control. Esto indica una buena inhibición del dolor periférico.

35 En los modelos de los tipos de dolor mediados de manera central, de la alodinia e hiperalgesia, no se determinó ninguna acción del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona.

40 Además pudo determinarse que la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona en el ensayo de dolor espontáneo, en las formas de administración con dosis crecientes, mostró un efecto analgésico. A 10 mg/kg se alcanzaba casi la ausencia de dolor.

45 En los modelos de los tipos de dolor mediados de manera central no pudo determinarse ninguna reducción significativa de los dolores.

50 Esto demuestra que la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona presentan una buena acción analgésica periférica.

Ejemplo 30

Determinación de la afinidad al receptor κ

55 La afinidad a receptores puede determinarse in vitro mediante estudios de unión a receptor. Según esto se usan preparaciones de membrana, un radioligando marcado radiactivamente que presenta una alta afinidad y selectividad al receptor, y la sustancia de prueba cuya afinidad ha de determinarse.

60 La incubación de la preparación de receptor con un ligando L conduce a un equilibrio entre el receptor desocupado R y el ligando libre L en un lado y el complejo de receptor-ligando RL en el otro lado.

De esto resulta la constante de disociación K_d según la siguiente ecuación (a):

$$K_d = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[R] \cdot [L]}{[RL]} \quad (a)$$

Para determinar la afinidad de una sustancia de prueba se realizaron experimentos de competición. A este respecto se mezcló el material de receptor con el radioligando y la sustancia de prueba que va a someterse a estudio. Los dos ligandos entraron ahora uno con respecto a otro en concurrencia en los sitios de unión en el receptor. Tras el ajuste del equilibrio se separó el radioligando que no se había unido y se midió la radiactividad del complejo receptor-ligando. De esto pueden sacarse conclusiones sobre la proporción de radioligando unido con respecto a sustancia de prueba unida y con ello encontrar una afirmación sobre la afinidad de la sustancia de prueba al receptor. La radiactividad se midió indirectamente con un contador de centelleo con ayuda de un cóctel de centelleo que emitía fotones mediante los ligandos marcados con tritio.

La medición se realizó a concentración de receptor y radioligando constante, variándose la concentración de la sustancia de prueba que va a determinarse. Adicionalmente se determinaron los valores para la unión inespecífica y la unión máxima. La unión inespecífica del radioligando se determinó mediante la incubación de la preparación de receptor con radioligando y un gran exceso de un ligando selectivo, no marcado radiactivamente, de manera que los sitios de unión específicos del receptor se saturaron con ligandos no marcados. La radiactividad medida resultó entonces de la unión inespecífica del radioligando en la membrana, filtro etc. Se determinó la unión máxima incubándose el material de receptor con radioligando sin sustancias de prueba. La unión residual porcentual del radioligando puede calcularse según la ecuación (b):

$$\% \text{ de unión residual} = \frac{[\text{unión medida}] - [\text{unión inespecífica}]}{[\text{unión máxima}] - [\text{unión inespecífica}]} \cdot 100\% \quad (b)$$

Si se traza gráficamente la unión residual frente al logaritmo en base diez de la concentración de sustancia, se genera una curva sigmoide. De ésta se determinó aquella concentración de sustancia de prueba a la que la unión del radioligando en el receptor se redujo en un 50%. Ésta se denomina valor CI_{50} .

A partir del valor CI_{50} determinado puede calcularse con constantes de disociación K_d conocidas del radioligando la constante de equilibrio K_i según la siguiente ecuación (c) según Cheng y Prusoff (Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108):

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}} \quad (c)$$

con

K_i constante de inhibición de la sustancia de prueba
 CI_{50} concentración de sustancia de prueba, a la que se desplaza el 50% del radioligando
 $[L]$ concentración del radioligando
 K_d constante de disociación del radioligando.

El valor de K_i se determinó según el procedimiento según Hunter *et al.*, Br. J. Pharmacol. 1990, 1001. 183-189 y Smith *et al.*, J. Neurochem. 1989, 53, 27-36, usándose una preparación de cerebro completo de cobaya y usándose como radioligando [3H]-U-69,593 (Amersham).

Los valores K_i se calcularon a partir de valores CI_{50} , que se determinaron de curvas de competición con seis concentraciones distintas. En compuestos con alta afinidad se determinaron los valores K_i dos o tres veces y se calcularon los valores promedio y desviación estándar (EEM, error estándar de la media).

Disoluciones de prueba

El compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-etan-1-ona y la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona se disolvieron respectivamente en dimetilsulfóxido (DMSO) sin la adición de agua para dar una disolución 10 mM. A continuación se congeló esta disolución madre a -80°C . En caso necesario se descongeló la muestra y se diluyó con tampón de incubación hasta las concentraciones necesarias.

Realización general

Inicialmente se realizó una selección con seis concentraciones distintas (concentración $c = 10^{-5}$ mol/l, 10^{-6} mol/l, 10^{-7} mol/l, 10^{-8} mol/l, 10^{-9} mol/l, 10^{-10} mol/l). Las disoluciones se midieron respectivamente dos veces. A continuación se realizaron las pruebas igualmente en seis concentraciones distintas. Éstas se seleccionaron de manera que el valor CI_{50} calculado se encontraba en la zona media del intervalo de concentración.

La valoración de los experimentos de desplazamiento se realizó a través de regresión no lineal con GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software). Los valores CI_{50} obtenidos se transformaron según la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108) en valores K_i .

Las pruebas se realizaron tres veces y de los triplicados se formó el valor promedio con la desviación estándar del valor promedio (EEM, "error de la media"). Los respectivos valores de la constante de disociación de equilibrio de los radioligandos se sacaron de la bibliografía.

Normalización de los ensayos

Para la normalización del procedimiento de medición se diluyeron las preparaciones de receptor en distintas concentraciones con el respectivo tampón y se midieron tanto las uniones inespecíficas como las uniones totales. Las diluciones de las preparaciones de receptor se seleccionaron a continuación de modo que la unión inespecífica se encontraba en aproximadamente el 10% de la unión total (aproximadamente 30 de 300 cpm). Debido a ello se garantizaba una concentración mínima de receptor deseado en la suspensión de proteínas. A continuación siguió la determinación de la concentración de proteínas según Bradford (de aproximadamente 1,5 mg/ml a 4,0 mg/ml).

Producción de la preparación de receptor κ

Todas las disoluciones preparadas se enfriaron en hielo. Se mezclaron cinco cerebros de cobaya con aproximadamente de 5 – 6 veces la cantidad de disolución de sacarosa (0,32 M) y se homogeneizaron en el homogeneizador tipo Potter (Elvehjem-Potter, empresa Braun) con enfriamiento con hielo (de aproximadamente 800 a 1000 revoluciones/minuto). El homogeneizado se añadió a tubos de centrifugación (40 ml) y se centrifugó en la centrífuga con refrigeración de alto rendimiento (Sorvall RC-5, empresa Thermo Fisher Scientific) (2900 revoluciones/minuto, 4°C, 10 min.). El sobrenadante se añadió a tubos de ultracentrifugación (40 ml) y se centrifugó de nuevo (23500 g, 4°C, 20 min., Sorvall RC-5, empresa Thermo Fisher Scientific).

El sobrenadante de la ultracentrifugación se descartó y el sedimento con poco tampón TRIS (50 mM, pH 8,0, 1,66 g de base Tris, 5,72 g de Tris-HCl, agua hasta 1 l) enfriado con hielo. Mediante agitación vigorosa (agitación mediante vórtex) se resuspendió el sedimento y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente (22°C) con agitación continua. A continuación se centrifugó la suspensión otra vez (23500 g, 4°C, 20 min.). El sobrenadante se descartó y el sedimento se suspendió con algo de tampón TRIS frío. Tras la homogeneización en el homogeneizador tipo Potter se determinaron la unión inespecífica y la unión total. A continuación se diluyó la suspensión de proteínas con tampón TRIS, de modo que la unión inespecífica ascendía aproximadamente al 10% de la unión total, y se realizó una determinación de proteínas según Bradford (patrón de proteínas: albúmina sérica bovina, empresa Sigma-Aldrich). El contenido en proteínas de la preparación se encontraba por regla general en aproximadamente 1,5 mg/ml. El homogeneizado se introdujo en tubos Eppendorf de 2 ml y se congelaron a -81°C.

Determinación de la afinidad al receptor κ

Partiendo de la disolución madre 10 mM de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona se prepararon, mediante dilución con tampón, disoluciones de la mezcla de diastereómeros y del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona en diversas concentraciones. Como radioligando se usó [³H]-U69.593 (Amersham) en tampón TRIS (50 mM, pH 7,4). Antes de la realización de los estudios de unión se introdujeron las esteras de filtro (Filtermat A, empresa Perkin-Elmer) durante 2,5 horas en disolución de polietilenimina (0,2%) para reducir la unión inespecífica. Se determinaron conjuntamente la unión total y la unión inespecífica en cada prueba. Para la determinación de la unión inespecífica se realizó el ensayo en presencia de un gran exceso de U69.593 no marcado (10 μ M). Para la medición de la unión total se realizó el ensayo sin sustancia de prueba y el volumen que faltaba se substituyó por tampón. En un volumen total de 200 μ l se pipetearon 50 μ l de tampón TRIS-MgCl₂, 50 ml de disolución de sustancia de prueba, 50 ml de disolución de radioligando (4 nM; corresponde a 1 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de disolución de proteína (aproximadamente 1,5 mg/ml) en un pocillo de una placa de microtitulación (*Standard 96-well Multititerplatte*, empresa Diagonal). Tras el llenado de todos los pocillos se cerró la placa con una cubierta y se agitó durante 2,5 horas a 37°C y aproximadamente 500 revoluciones/minuto con un agitador (Eigenbau). Tras la incubación se retiró la cubierta y se succionó la placa con ayuda del colector de células Unifilter 96 Harvester (empresa Perkin-Elmer) a través de una estera de filtro. Los pocillos se lavaron cinco veces con agua en presión reducida. Tras el lavado se secó previamente en primer lugar la estera de filtro a presión

- reducida en el colector de células abierta Unifilter 96 Harvester, después se secó completamente en la estufa precalentada durante 5 minutos a 95°C. A continuación se colocó el centelleador de masa fundida Meltilex (Meltilex A, empresa Perkin-Elmer) en la estera de filtro y se calentó en la estufa durante aproximadamente 2 - 3 minutos a 95°C, hasta que el centelleador de masa fundida atravesó completamente la estera. A temperatura ambiente, el centelleador se solidificó en el intervalo de 1 minuto de nuevo completamente, de modo que pudo medirse la estera de filtro en el contador de centelleo (Microbeta TRILUX, empresa Perkin-Elmer) (protocolo de medición de [³H]; tiempo de medición 5 minutos por pocillo). El valor K_d del radioligando [3H]-U69.593 (K_d= 0,67 nM) se sacó de la bibliografía.
- 10 Pudo determinarse que la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona y el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona presentaban respectivamente una alta afinidad para el receptor κ de 8,7 ± 1,1 nM y 2,1 ± 0,4 nM.

Ejemplo 31

Determinación de la afinidad al receptor κ

- 20 La determinación de la afinidad del receptor κ para los compuestos mencionados en las tablas 1 y 2 se realizó usando estos compuestos tal como se describió en el ejemplo 30. Se obtuvieron los valores representados en las siguientes tablas 1 y 2 para la afinidad de los compuestos al receptor κ:

Tabla 1

Compuesto	κ:K _i ± EEM/nM
1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-benzoil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	15 ± 3,4
1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-acetil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	24 ± 2,8
1-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]propan-1-ona	26 ± 1,3
{(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de metilo	9,7 ± 1,8
{(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de etilo	15 ± 3,0
ácido 3-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropiónico	169 ± 63
ácido 4-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-4-oxobutírico	136 ± 31
3-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropionato de metilo	11 ± 5,6
1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-benzoil-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	22 ± 5,6
{(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de metilo	11 ± 2,8
ácido 3-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropiónico	482 ± 113
3-[(4aRS,8SR,8aRS)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropionato de metilo	18 ± 2,2

25

Tabla 2

Compuesto	κ:K _i ± EEM/nM
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	2,7 ± 0,6
1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-butil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	3,1 ± 1,8
1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-bencil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	9,4 ± 1,6
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-(4-metoxibencil)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	6,8 ± 2,0
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-[(piridin-2-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	4,2 ± 2,6
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4aRS,8SR,8aRS)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	0,13 ± 0,02

Compuesto	$\kappa:K_i \pm EEM/nM$
2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-4-[(1H-imidazol-5-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona	4,3 \pm 2,0
2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-4-metil-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona	5,4 \pm 0,8
1-((4aRS,8SR,8aSR)-4-bencil-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il)-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	6,6 \pm 1,4
2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-[(3SR) y (3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona	3,8 \pm 0,7

Pudo determinarse que los compuestos presentaban respectivamente una alta afinidad para el receptor κ .

Ejemplo 32

5

Determinación de la selectividad de la unión al receptor κ

La determinación de la afinidad al receptor en el contexto de los estudios de selectividad se realizó en material de receptor humano. Según esto se usó como radioligando [3 H]-CI-977 (TRK945, empresa Amersham, actividad específica de aproximadamente 48 Ci/mmol) para el receptor κ y [3 H]-naloxona (N-alil-2,3) (NET719, empresa NEN, actividad específica de aproximadamente 60 Ci/mmol) para el receptor μ .

10

Realización general (unión a membranas con receptor opioide κ y μ humano)

15 A diferencia de la realización de ensayo descrita en el ejemplo 30 para la unión de receptor opioide κ en homogeneizados de cerebro de cobaya se realizó para la determinación de la unión a membranas con receptor opioide κ y μ humano respectivamente una selección de receptor con cinco concentraciones distintas (concentración $c = 10^{-5}$, 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} mol/l respectivamente como valores duplicados) en 2 ensayos independientes entre sí.

20 La valoración y la determinación de los respectivos valores CI_{50} se realizó igualmente por medio de un cálculo de regresión no lineal mediante el software XLfit Version 4 incorporado en el software de valoración ActivityBase Version 5.3.4.26. El cálculo de valores K_i a partir de los respectivos valores CI_{50} se realizó con la ecuación de Cheng-Prussoff mencionada en el ejemplo 30. Los respectivos valores de las constantes de disociación para el cálculo de los valores K_i según la ecuación de Cheng-Prussoff se determinaron previamente para las preparaciones de membrana con receptor usadas con las mismas condiciones de unión a receptor mediante ensayos de saturación de ligando-receptor.

25

Determinación de la afinidad al receptor κ

30 Las membranas con receptor del receptor opioide κ humano de células HEK-293 (empresa PerkinElmer Life Sciences (número de referencia 6110558 #370-960-A)) se descongelaron brevemente (2 minutos) antes de su uso en agua caliente (aproximadamente 37°C), se diluyeron con tampón de ensayo (TRIS-HCl 50 mmol/l, pH 7,4) complementado con un 0,02% de albúmina sérica bovina (empresa Serva) en la proporción 1:34 y se homogeneizaron en el homogeneizador tipo Potter. Se mezclaron perlas de SPA (*Scintillation Proximity Assay*) ensayo de proximidad de centelleo) recubiertas con aglutinina de germen de trigo (empresa Amersham (número de referencia RPNQ0001)) con tampón de ensayo (TRIS-HCl 50 mmol/l, pH 7,4) (70 ml/500 mg de perlas) y se suspendieron durante 1 hora en un agitador magnético. En los pocillos de una placa de luminiscencia (placa SPA, empresa Costar) se pipetearon ahora respectivamente 5 μ l de la disolución de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona o del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, que se encontraban disueltos respectivamente en una concentración 50 veces superior (en dimetilsulfóxido acuoso al 25% (DMSO)) a la respectiva concentración de prueba en la mezcla de reacción, 20 μ l de radioligando [3 H]-CI-977 (TRK945, empresa Amersham, actividad específica de aproximadamente 48 Ci/mmol) (tampón de ensayo 12,5 nmol/l) y 225 μ l de una mezcla previamente incubada de 88 μ l de la membrana con receptor diluida y 137 μ l de suspensión de perlas. Para la determinación de la unión no específica se añadieron, en lugar de la disolución de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona o del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona, 5 μ l de naloxona-HCl (500 mmol/l de disolución acuosa de DMSO al 25%) y para la determinación de la unión total se añadieron 5 μ l de una disolución acuosa de DMSO al 25%. Por consiguiente, todas las mezclas de reacción con distintas concentraciones de la mezcla de diastereómeros o del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y las mezclas de reacción para la determinación de la unión inespecífica así como de la unión máxima contenían una proporción de disolvente DMSO al 0,5% en la mezcla de reacción final. Las mezclas de reacción se mezclaron con un miniagitador y se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación se separaron por centrifugación las muestras durante 20 minutos a 500 $^{-1}$ (60

55

g) (Omnifuge 2.0 RS empresa Heraeus) y se midió la radiactividad unida a las perlas de SPA con el contador de centelleo (1450 Microbeta Trilux, empresa Wallac/PerkinElmer Life Sciences).

Pudo determinarse que la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)-etan-1-ona presentaban respectivamente una alta afinidad para el receptor κ de 19 nM y 28 nM.

10 Determinación de la afinidad al receptor μ

Se descongelaron membranas con receptor del receptor opioide μ humano de células CHO-K1 (RBHOMM) (empresa PerkinElmer Life Sciences) brevemente (2 minutos) antes de su uso en agua caliente (37°C), se diluyeron con tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mmol/l, pH 7,4) complementado con un 0,06% de albúmina sérica bovina (empresa Serva) y se homogeneizaron en el homogeneizador tipo Potter. Se mezclaron perlas de SPA ("Scintillation Proximity Assay" ensayo de proximidad de centelleo) recubiertas con aglutinina de germen de trigo (empresa Amersham (número de referencia RPNQ0001)) con tampón de ensayo (TRIS-HCl 50 mmol/l, pH 7,4) (100 ml/500 mg de perlas) y se suspendieron durante 1 hora en un agitador magnético. En los pocillos de una placa de luminiscencia (placa SPA, empresa Costar) se pipetearon ahora respectivamente 5 μ l de la disolución de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona o del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)-etan-1-ona, que se encontraban disueltos respectivamente en una concentración 50 veces superior (en dimetilsulfóxido acuoso al 25% (DMSO)) a la respectiva concentración de prueba en la mezcla de reacción, 25 μ l de radioligando [3H]-naloxona (N-alil-2,3) (NET719, empresa NEN, actividad específica de aproximadamente 60 Ci/mmol) (tampón de ensayo 10 nmol/l) y 220 μ l de una mezcla incubada previamente de 20 μ l de membrana con receptor y 200 μ l de suspensión de perlas. Para la determinación de la unión no específica se añadieron, en lugar de la disolución de la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona o del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)-etan-1-ona, 5 μ l de naloxona-HCl (500 mmol/l de disolución acuosa de DMSO al 25%) y para la determinación de la unión total se añadieron 5 μ l de una disolución acuosa de DMSO al 25%. Por consiguiente, todas las mezclas de reacción con distintas concentraciones de la mezcla de diastereómeros o del compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)-etan-1-ona y las mezclas de reacción para la determinación de la unión inespecífica así como de la unión máxima contenían una proporción de disolvente DMSO al 0,5% en la mezcla de reacción final. Las mezclas de reacción se mezclaron con un miniagitador y se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación se separaron por centrifugación las muestras durante 20 minutos a 500⁻¹ (60 g) (Omnifuge 2.0 RS empresa Heraeus) y se midió la radiactividad unida a las perlas de SPA con el contador de centelleo (1450 Microbeta Trilux, empresa Wallac/PerkinElmer Life Sciences).

Pudo determinarse que la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)-etan-1-ona presentaban respectivamente una afinidad para el receptor μ de 4900 nM y 2800 nM.

Por consiguiente, en comparación se encuentra la selectividad de la afinidad de la unión a receptor κ en comparación con el receptor μ para la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona a 258:1 y para el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)-etan-1-ona a 99:1. Esto demuestra que la mezcla de diastereómeros 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3SR)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aSR)-8-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il)etan-1-ona y el compuesto 2-(3,4-diclorofenil)-1-((4aRS,8SR,8aRS)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il)-etan-1-ona se caracterizan por una selectividad de la unión al receptor κ en comparación con la unión al receptor μ .

Ejemplo 33

Determinación de la selectividad de la unión al receptor κ

La determinación de la selectividad de la unión al receptor κ para los compuestos mencionados en las tablas 3 y 4 se realizó usando estos compuestos tal como se describió en el ejemplo 32. Se obtuvieron los valores representados en las siguientes tablas 3 y 4 para la selectividad de la unión de los compuestos al receptor κ en comparación con la unión al receptor μ :

Tabla 3

Compuesto	Selectividad κ/μ
1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-benzoil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	14:1
1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-acetil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	14:1
1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]propan-1-ona	8:1
{(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-1-[2-(3,4-diclorofenil)-acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il}-carboxilato de metilo	15:1
{(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-1-[2-(3,4-diclorofenil)-acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de etilo	10:1
3-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-1-[2-(3,4-diclorofenil)-acetil]-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropionato de metilo	22:1
1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-benzoil-8-[(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	21:1
{(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il}carboxilato de metilo	43:1
3-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-1-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-8-[(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-4-il]-3-oxopropionato metilo	33:1

Tabla 4

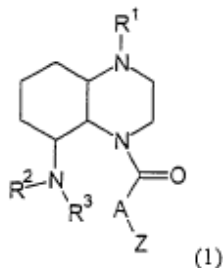
Compuesto	Selectividad κ/μ
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-metil-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	131:1
1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-butil-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)-etan-1-ona	177:1
1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-bencil-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	153:1
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-(4-metoxibencil)-8-(pirrolidin-1-il)-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	16:1
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-[(piridin-2-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	96:1
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	112:1
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-[(1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]-8-(pirrolidin-1-il)perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	108:1
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-metil-8-[(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	122:1
1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-bencil-8-[(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)etan-1-ona	112:1
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-[(piridin-3-il)metil]-8-[(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	112:1
2-(3,4-diclorofenil)-1-[(4 <i>aRS</i> ,8 <i>SR</i> ,8 <i>aRS</i>)-4-[(1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]-8-[(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]perhidroquinoxalin-1-il]etan-1-ona	90:1
acetato de [(3 <i>SR</i>) y (3 <i>RS</i>)-1-[(4 <i>aRS</i> ,5 <i>RS</i> ,8 <i>aSR</i>)-4-[2-(3,4-diclorofenil)acetil]-perhidroquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il]-2-(3,4-diclorofenilo)	138:1

- 5 Pudo determinarse que los compuestos presentaban respectivamente una alta selectividad de la unión al receptor κ en comparación con la unión al receptor μ.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos según la fórmula general (1) tal como se indica a continuación y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles:

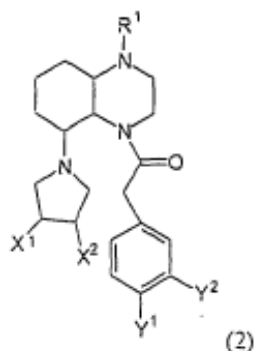
5



en la que:

10 R^1 se selecciona del grupo que comprende H; alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; COO(alquilo C_1-C_{10});
 alcoxycarbonilo C_1-C_6 ; oxocarbonilo C_1-C_6 ; fenilalquilo con alquilo C_1-C_6 pudiendo estar sustituido el resto fenilo
 con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquiloxilo C_1-C_6 ,
 NH_2 , NH(alquilo C_1-C_5), N(alquilo C_1-C_5)₂, OH, SO₂(alquilo C_1-C_5), SO(alquilo C_1-C_5), CF₃, CN, NO₂, SO₂N(alquilo C_1-
 15 C_5)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C_1-C_5), SO₂NH(aril), SO₂NH(fenil) y/o SO₂NH(heteroaril); acilo C_1-C_{10} ; cicloacilo C_3-
 C_{10} ; fenilacilo, siendo el resto acilo un resto acilo C_1-C_6 y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o
 varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquiloxilo C_1-C_6 , NH₂,
 NH(alquilo C_1-C_5), N(alquilo C_1-C_5)₂, OH, SO₂(alquilo C_1-C_5), SO(alquilo C_1-C_5), CF₃, CN, NO₂, SO₂N(alquilo C_1-C_5)₂,
 SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C_1-C_5), SO₂NH(aril), SO₂NH(fenil) y/o SO₂NH(heteroaril); heteroarilo mono, bi o tricíclico
 que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S;
 20 heteroarilalquilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del
 grupo que comprende N, O y/o S, siendo el resto alquilo un resto alquilo C_1-C_6 ; heteroarilacilo mono, bi o
 tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o
 S, siendo el resto acilo un resto acilo C_1-C_6 ; C(O)(alquilo C_1-C_{10}); C(O)N(alquilo C_1-C_{10})₂; C(O)(cicloalquilo C_3-C_{10});
 COO(alquilo C_1-C_{10}); COO(aril); COO(cicloalquilo C_3-C_{10}); C(O)COO(alquilo C_1-C_{10}); C(O)-(CH₂)_q-COOH siendo q 0,
 25 1, 2, 3 ó 4; C(O)-(CH₂)_r-COO(alquilo C_1-C_{10}) siendo r 0, 1, 2, 3 ó 4; C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)_s-COOH siendo s 0, 1, 2,
 3 ó 4; C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)_t-COO(alquilo C_1-C_{10}) siendo t 0, 1, 2, 3 ó 4; C(O)-(CH₂)_u-CH(NH₂)-COOH siendo u 0,
 1, 2, 3 ó 4 y/o C(O)-(CH₂)_v-CH(NH₂)-COO (alquilo C_1-C_{10}) siendo v 0, 1, 2, 3 ó 4; R^2 , R^3 son respectivamente
 iguales o se seleccionan independientemente entre sí del grupo que comprende H; alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo
 30 C_3-C_{10} ; fenilalquilo con alquilo C_1-C_6 y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o
 distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_1-C_5 , alquiloxilo C_1-C_4 , NH₂, NH(alquilo C_1-
 C_5), N(alquilo C_1-C_5)₂, OH, COOH, COO(alquilo C_1-C_{10}), CONH₂, CONH(alquilo C_1-C_{10}), CON(alquilo C_1-C_{10})₂,
 SO₂(alquilo C_1-C_5), SO₂HN(alquilo C_1-C_5), CF₃, CN y/o NO₂, o R^2 y R^3 forman con el nitrógeno al que están unidos
 un N-heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, pudiendo estar sustituido éste con uno o varios grupos iguales o
 distintos seleccionados del grupo que comprende OH, alquiloxilo C_1-C_4 , oxígeno de carbonilo, NH₂, NH(alquilo
 35 C_1-C_5), N(alquilo C_1-C_5)₂, COOH, COO(alquilo C_1-C_{10}), CONH₂, CONH(alquilo C_1-C_{10}), CON(alquilo C_1-C_{10})₂,
 OPO₃H₂, OSO₃H, SO₂(alquilo C_1-C_5), SO₂HN(alquilo C_1-C_5), CN, O-arilacetilo, O-fenilacetilo, arilacetoxilo y/o
 acetilbencilo, que puede estar sustituido con dos grupos Cl;
 A es (CH₂)_n siendo n 1;
 Z se selecciona del grupo que comprende fenilo, que puede estar sustituido con uno o varios grupos iguales o
 40 distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_1-C_5 , alquiloxilo C_1-C_5 , NH₂, NH(alquilo C_1-
 C_5), N(alquilo C_1-C_5)₂, OH, SO₂(alquilo C_1-C_5), SO(alquilo C_1-C_5), CF₃, CN, NO₂, SO₂N(alquilo C_1-C_5)₂, SO₂NH₂,
 SO₂NH(alquilo C_1-C_5), SO₂NH(aril), SO₂NH(fenil) y/o SO₂NH(heteroaril); un arilo o heteroarilo mono o bicíclico
 que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S, pudiendo estar
 sustituido el grupo arilo o heteroarilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que
 45 comprende halógeno, alquiloxilo C_1-C_4 , NH₂, NH(alquilo C_1-C_5), N(alquilo C_1-C_5)₂, OH, SO₂(alquilo C_1-C_5), SO(alquilo
 C_1-C_5), CF₃, CN, NO₂, SO₂N(alquilo C_1-C_5)₂, SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C_1-C_5), SO₂NH(aril), SO₂NH(fenil) y/o
 SO₂NH(heteroaril).

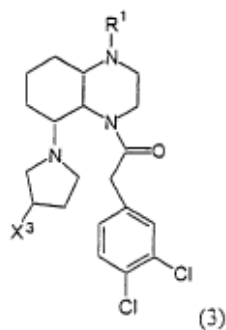
2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por que** los compuestos presentan la siguiente fórmula
 50 general (2):



en la que:

- 5 R^1 se selecciona del grupo que comprende H; alquilo C_1-C_{10} ; cicloalquilo C_3-C_{10} ; COO(alquilo C_1-C_{10});
 alcoxicarbonilo C_1-C_6 ; oxocarbonilo C_1-C_6 ; fenilalquilo con alquilo C_1-C_6 pudiendo estar sustituido el resto fenilo
 con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquiloxilo C_1-C_6 ,
 10 NH_2 , NH (alquilo C_1-C_5), N (alquilo C_1-C_5) $_2$, OH , SO_2 (alquilo C_1-C_5), SO (alquilo C_1-C_5), CF_3 , CN , NO_2 , SO_2N (alquilo C_1-C_5) $_2$,
 SO_2NH_2 , SO_2NH (alquilo C_1-C_3), SO_2NH (aril), SO_2NH (fenil) y/o SO_2NH (heteroaril); acilo C_1-C_{10} ; cicloacilo C_3-C_{10} ;
 fenilacilo, siendo el resto acilo un resto acilo C_1-C_6 y pudiendo estar sustituido el resto fenilo con uno o
 varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquiloxilo C_1-C_6 , NH_2 ,
 15 NH (alquilo C_1-C_5), N (alquilo C_1-C_5) $_2$, OH , SO_2 (alquilo C_1-C_5), SO (alquilo C_1-C_5), CF_3 , CN , NO_2 , SO_2N (alquilo C_1-C_5) $_2$,
 SO_2NH_2 , SO_2NH (alquilo C_1-C_5), SO_2NH (aril), SO_2-NH (fenil) y/o SO_2NH (heteroaril); heteroarilo mono, bi o tricíclico
 que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S;
 heteroarilalquilo mono, bi o tricíclico que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del
 grupo que comprende N, O y/o S, y el resto alquilo es un resto alquilo C_1-C_6 ; heteroarilacilo mono, bi o tricíclico
 que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende N, O y/o S, y el
 resto acilo es un resto acilo C_1-C_6 ; C(O)(alquilo C_1-C_{10}); C(O)N(alquilo C_1-C_{10}) $_2$; C(O)(cicloalquilo C_3-C_{10});
 COO(alquilo C_1-C_{10}); COO(aril); COO(cicloalquilo C_3-C_{10}); C(O)COO(alquilo C_1-C_{10}), C(O)-(CH $_2$) $_q$ -COOH siendo q 0,
 20 1, 2, 3 ó 4, C(O)-(CH $_2$) $_r$ COO(alquilo C_1-C_{10}) siendo r 0, 1, 2, 3 ó 4, C(O)-CH(NH $_2$)-(CH $_2$) $_s$ -COOH siendo s 0, 1, 2, 3
 ó 4, C(O)-CH(NH $_2$)-(CH $_2$) $_t$ COO(alquilo C_1-C_{10}) siendo t 0, 1, 2, 3 ó 4, C(O)-(CH $_2$) $_u$ -CH(NH $_2$)-COOH siendo u 0, 1,
 2, 3 ó 4, y/o C(O)-(CH $_2$) $_v$ -CH(NH $_2$)-COO(alquilo C_1-C_{10}) siendo v 0, 1, 2, 3 ó 4; X^1 , X^2 son respectivamente iguales
 o se seleccionan independientemente entre sí del grupo que comprende H, OH, oxígeno de carbonilo, NH_2 ,
 25 NH (alquilo C_1-C_5), N (alquilo C_1-C_5) $_2$, $COOH$, COO (alquilo C_1-C_{10}), $CONH_2$, $CONH$ (alquilo C_1-C_{10}), CON (alquilo C_1-C_{10}) $_2$,
 OPO_3H_2 , OSO_3H , SO_2 (alquilo C_1-C_5), SO_2HN (alquilo C_1-C_5), alquiloxilo C_1-C_4 , O-arilacetilo, O-fenilacetilo,
 arilacetoxilo y/o acetilbencilo, que puede estar sustituido con dos grupos Cl;
 30 Y^1 , Y^2 son respectivamente iguales o se seleccionan independientemente entre sí del grupo que comprende H,
 halógeno, alquilo C_1-C_5 , alquiloxilo C_1-C_5 , NH_2 , NH (alquilo C_1-C_5), NH (aril), NH (fenil), NH (heteroaril), N (alquilo C_1-C_5) $_2$,
 OH , SO_2 (alquilo C_1-C_5), SO (alquilo C_1-C_5), CF_3 , CN , NO_2 , SO_2N (alquilo C_1-C_5) $_2$, SO_2NH_2 , SO_2NH (alquilo C_1-C_5).

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados por que** los compuestos presentan la siguiente fórmula general (3):



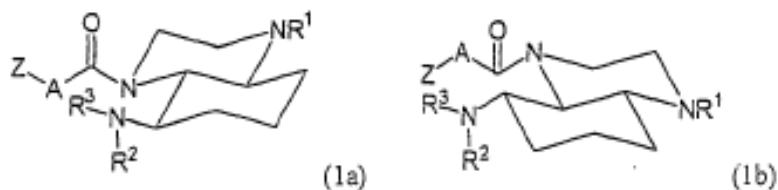
35 en la que:

R^1 se selecciona del grupo que comprende H; alquilo C_1-C_5 ; fenilalquilo con alquilo C_1-C_4 y pudiendo estar

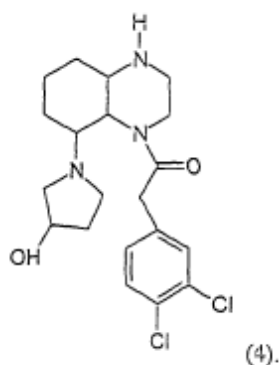
sustituido el resto fenilo con uno o varios grupos iguales o distintos seleccionados del grupo que comprende Cl, OH y/o alquilo C₁-C₄; N-heteroarilalquilo, seleccionándose el resto N-heteroarilo de piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo y/o pirrolilo, y el resto alquilo es un resto alquilo C₁-C₄; acilo C₁-C₅; benzoilo; COO(alquil C₁-C₅); COO(aril); C(O)-(CH₂)_q-COOH siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4 y/o C(O)-(CH₂)_r-COO(alquil C₁-C₅) siendo r 0, 1, 2, 3 ó 4;

X³ se selecciona del grupo que comprende H, OH, bencilo y/o O-arilacetilo, que puede estar sustituido con dos grupos Cl.

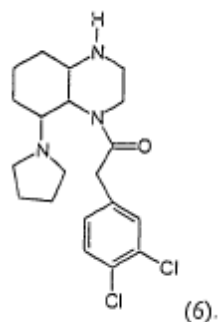
4. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizados por que** los compuestos comprenden una mezcla que comprende enantiómeros según las siguientes fórmulas (1a) y/o (1b):



5. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el compuesto presenta la siguiente fórmula (4):



6. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el compuesto presenta la siguiente fórmula (6):



7. Compuestos según una de las reivindicaciones anteriores para su uso como fármaco.

8. Compuestos para su uso como fármaco según la reivindicación 7 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades seleccionadas del grupo que comprende enfermedades con dolor: enfermedades inflamatorias y/o enfermedades gastrointestinales.

9. Compuestos para su uso como fármaco según la reivindicación 8, **caracterizados por que** las enfermedades con dolor se seleccionan del grupo que comprende dolores de espalda, neuralgias faciales, dolores de cabeza, dolores articulares, síndromes de dolor muscular, enfermedades inflamatorias con dolor, dolores neuropáticos, dolores periféricos, lesiones de nervios periféricos, dolores viscerales, dolores abdominales, molestias de la menstruación,

dolores por cálculo renal y cálculo biliar, picazón, dolores de cáncer y tumorales, dolores simpáticos, dolores postoperatorios, dolores postraumáticos, hiperalgesia y/o dolores inflamatorios.

5 10. Compuestos para su uso como fármaco según la reivindicación 8, **caracterizados por que** las enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que comprende enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, alteraciones inflamatorias agudas o crónicas en inflamación de la vesícula, pseudopólipos inflamatorios, colitis quística profunda, neumatosis quística intestinal, pancreatitis, apendicitis, enfermedades inflamatorias de las articulaciones tales como artritis reumatoide y/o enfermedades inflamatorias de la piel y de los ojos.

10 11. Compuestos para su uso como fármaco según la reivindicación 8, **caracterizados por que** las enfermedades gastrointestinales se seleccionan del grupo que comprende intestino irritable, lesiones gástricas, úlceras gastrointestinales, lesiones exógenas y endógenas de la mucosa gastrointestinal, malfunciones del tracto gastrointestinal; adenomas, particularmente en el intestino y/o pólipos juveniles.

15 12. Compuestos para su uso como fármaco según la reivindicación 7 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la picazón.

20 13. Fármaco que comprende al menos un compuesto según una de la reivindicaciones 1-6 y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos así como sus sales y/o ésteres farmacéuticamente compatibles.

25 14. Fármaco según la reivindicación 13, que comprende adicionalmente al menos un antagonista del receptor opioide; preferentemente seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, ciprodim; naltrindol, norbinaltorfimina, nalmefero, nalorfina, nalbufina, naloxonazina, metilnaltrexona y/o cetilciclazocina.

30 15. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula general (1) según una de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado por que** el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 30 a) ciclar nitrometano y glutaraldehído para dar 2-nitrociclohexano-1,3-diol;
 b) aminor el nitrodiol obtenido en la etapa a) con aminas primarias o secundarias;
 c) reducir el grupo nitro de la nitrodiamina para dar una amina primaria;
 d) hacer reaccionar la ciclohexanotriamina obtenida en la etapa c) con oxalato de dialquilo;
 e) separar un resto amino del compuesto obtenido en la etapa d);
 35 f) alquilar el compuesto obtenido en la etapa e) con la introducción de los grupos R^2 y R^3 ;
 g) reducir el anillo de perhidroquinoxalindiona del compuesto obtenido en la etapa f) para dar perhidroquinoxalina;
 h) acilar la amina secundaria obtenida en la etapa g) con la introducción de un grupo C(O)-A-Z;
 i) introducir un resto R^1 , preferentemente mediante alquilación, acilación o introducción hidrogenolítica de H.