

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 108**

51 Int. Cl.:

C07C 215/20 (2006.01)

C07D 209/04 (2006.01)

C07D 209/44 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 09725940 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2271613**

54 Título: **Hidroximetilciclohexilaminas**

30 Prioridad:

27.03.2008 EP 08005809

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

01.08.2014

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**FROMMANN, SVEN;
ZEMOLKA, SASKIA;
LINZ, KLAUS;
ENGLBERGER, WERNER y
THEIL, FRITZ**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 482 108 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

Hidroximetilciclohexilaminas

5 La presente invención se refiere a hidroximetilciclohexilaminas, que poseen afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL-1, a un procedimiento para su obtención, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de estos compuestos para la fabricación de medicamentos.

10 Los derivados de ciclohexano que poseen afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL-1 son conocidos en el estado de la técnica. En este contexto puede remitirse en toda su extensión por ejemplo a los documentos WO 2002/090317, WO 2002/90330, WO 2003/008370, WO 2003/008371, WO 2003/080557, WO 2004/043899, WO 2004/043900, WO 2004/043902, WO 2004/043909, WO 2004/043949, WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2005/110970, WO 2005/ 110971, WO 2005/110973, WO 2005/110974, WO 2005/110975, WO 2005/110976, WO 2005/110977, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/079927, WO 2007/079928, WO 2007/079930, WO 2007/ 079931, WO 2007/12490 μ 3, WO 2008/009415 y WO 2008/009416.

15 Sin embargo, los compuestos conocidos no son satisfactorios en todos los aspectos. Por ejemplo, a menudo los compuestos conocidos presentan una afinidad por el receptor ORL1 que no es óptima. En general se puede suponer que, a medida que aumenta la afinidad de un compuesto por el receptor ORL1, disminuye la dosis requerida para conseguir el mismo efecto farmacológico. Por otro lado, cuanto menor es la cantidad requerida, tanto menor será también la probabilidad de que aparezcan efectos secundarios no deseados.

20 Además, en algunos casos los compuestos conocidos demuestran, en los ensayos de unión apropiados, cierta afinidad por el canal iónico hERG, el canal de iones calcio de tipo L (sitios de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina) o el canal del sodio en el ensayo BTX (batracotoxina), lo cual es en cada caso un indicio que puede apuntar a efectos secundarios cardiovasculares. Además, muchos de los compuestos conocidos presentan escasa solubilidad en medios acuosos, lo cual puede repercutir negativamente entre otras cosas en la biodisponibilidad. Por otro lado, la estabilidad química de los compuestos conocidos suele ser insuficiente. Por ejemplo, los compuestos en cuestión no tienen una estabilidad suficiente al pH, a la radiación UV ni a la oxidación, lo cual puede repercutir negativamente, entre otras cosas, en la estabilidad de almacenamiento y también en la biodisponibilidad oral. Por otro lado, los compuestos conocidos presentan en algunos casos un perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico) desfavorable, que puede manifestarse por ejemplo en una duración excesivamente prolongada de los efectos.

25 También la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos sería digna de mejorar. Una mejor estabilidad metabólica puede ser un indicativo de una mayor biodisponibilidad. Una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras, que participan en la absorción y la excreción de las sustancias medicamentosas, puede considerarse también como un indicativo de una mejor biodisponibilidad y, en cualquier caso, de bajas interacciones de los medicamentos.

30 Por otro lado, las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y excreción de los medicamentos deberían ser lo más pequeñas posible, ya que los resultados de los ensayos apuntan también a que en todo caso cabe esperar interacciones pequeñas o incluso nulas de los medicamentos.

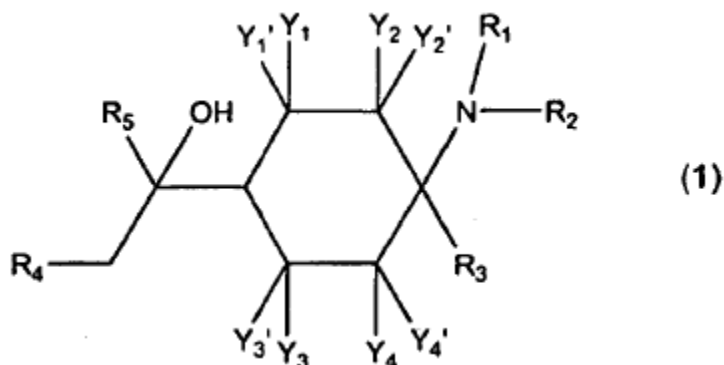
35 Existe la necesidad de otros compuestos que se unan al receptor ORL1. A ser posible, los compuestos deberían presentar al menos una afinidad similar, a ser posible mayor, por el receptor ORL1. La necesidad adicional de otros receptores (por ejemplo receptor opioide μ y δ) o la actividad adicional como antagonistas de otros receptores (por ejemplo receptor B1R) puede también ser ventajosas.

40 Los nuevos compuestos deberían poseer además una solubilidad similar, a ser posible mejor, en medios acuosos.

El objetivo de la invención es desarrollar compuestos que sean apropiados para las finalidades farmacéuticas y presenten ventajas frente a los compuestos del estado de la técnica.

Esto objetivo se alcanza con el objeto de las reivindicaciones. Sorprendentemente se ha encontrado que se pueden sintetizar derivados de ciclohexano sustituidos que poseen afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL1.

45 La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (1),



donde

5 $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' en cada caso con independencia entre sí se seleccionan de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂OR₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀ o -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂; o Y_1 e Y_1' , o Y_2 e Y_2' , o Y_3 e Y_3' , o Y_4 e Y_4' juntos significan =O;

10 R₀ representa, en cada caso, independientemente, -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋₈)arilo, -alifático(C₁₋₈)heteroarilo, -cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo;

R₁ y R₂ con independencia entre sí significan -H o -alifático(C₁₋₈); o R₁ y R₂ forman juntos un anillo y significan -(CH₂)₂₋₄;

R₃ significa -R₀;

15 R₄ significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, arilo, heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NO₂, -SH, -SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂OR₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -OS(=O)₁₋₂R₀, -OS(=O)₁₋₂OH, -OS(=O)₁₋₂OR₀, -OS(=O)₁₋₂NH₂, -OS(=O)₁₋₂NHR₀ u -OS(=O)₁₋₂N(R₀)₂;

20 R₅ significa -H, -R₀, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀ o -C(=O)N(R₀)₂;

“alifático” es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o más veces;

25 “cicloalifático” es en cada caso un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, donde el número de átomos de carbono del anillo preferentemente está en el intervalo indicado;

30 en lo referente a “alifático” y “cicloalifático” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución única o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución una, dos, tres veces o total, por sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂;

35 “arilo” significa en cada caso, con independencia, un sistema carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en este anillo, tales grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cada grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces, que a su vez pueden tener uno o más heteroátomos en el anillo, elegidos en cada caso con independencia entre sí, entre N, O y S, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo;

5 “heteroarilo” significa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos; los heteroátomos pueden ser iguales o distintos y elegirse entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso de sustitución del heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y podrán ocupar cualquier posición posible del heteroarilo; y el heterociclo puede formar también parte de un sistema bi- o policíclico;

10 en lo referente a “arilo” y “heteroarilo” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución única o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; en los que los átomos de N eventualmente existentes en el anillo pueden estar en cada caso oxidados;

en forma de un estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y/o sus solvatos.

15 En el caso de agrupación de varios grupos, por ejemplo R₁ y R₂ así como de agrupación de grupos de otros sustituyentes, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, un sustituyente, por ejemplo R₀, de dos o más grupos, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, podrá adoptar diversos significados dentro de una misma sustancia.

Los compuestos de la invención presentan una buena unión al receptor ORL1 y al receptor opioide μ.

20 En una forma de realización preferente, los compuestos de la invención presentan una proporción de afinidad ORL1/μ de al menos 0,1. La proporción ORL1/μ se define como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]. Preferentemente, la proporción ORL1/μ es de al menos 0,2 o al menos 0,5; con mayor preferencia al menos 1,0 o al menos 2,0; con especial preferencia al menos 3,0 o al menos 4,0; de modo muy especialmente preferente al menos 5,0 o al menos 7,5 y en especial al menos 10 o al menos 15. En una forma de realización preferente, la proporción ORL1/μ se sitúa en el intervalo de 0,1 a 30, en especial de 0,1 a 25.

25 En otra forma de realización preferente, los compuestos de la invención presentan una proporción de afinidad ORL1/μ de más de 30, con mayor preferencia al menos de 50, con mayor preferencia todavía al menos de 100, de modo muy especialmente preferente de 200 y en especial de al menos 300.

30 Los compuestos de la invención poseen un valor K_i para el receptor opioide μ de como máximo 500 nM, con mayor preferencia de como máximo 100 nM, con especial preferencia de 50 nM, con particular preferencia de como máximo 10 nM y en particular de como máximo 1,0 nM.

Los expertos conocen métodos para determinar el valor K_i del receptor opioide μ. Preferentemente, la determinación se realiza con arreglo al método descrito en los ejemplos.

35 Preferentemente, los compuestos de la invención poseen un valor K_i sobre el receptor ORL1 de como máximo 500 nM, con mayor preferencia como máximo 100 nM, con especial preferencia de 50 nM, con muy especial preferencia como máximo 10 nM y en particular como máximo 1,0 nM.

Los expertos conocen los métodos para determinar el valor K_i del receptor ORL1. Preferentemente, la determinación se realiza con arreglo al método descrito en los ejemplos.

40 Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos que tienen afinidad por el receptor ORL1 y opioide μ para los que la proporción entre ORL1 y μ definida como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}] se sitúa en el intervalo de 0,1 y 30, con preferencia de 0,1 a 25, poseen un perfil farmacológico que, comparado con el de otros ligandos de receptores opioides, presenta ventajas significativas:

1. Los compuestos de la invención poseen una eficacia en modelos de dolor agudo que en ocasiones es comparable con la de los opioides habituales de grado 3. Pero, al mismo tiempo se caracterizan por una compatibilidad mucho mejor que la de los μ-opioides clásicos.

45 2. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención tienen una eficacia mayor en los modelos de dolor mono- y polineuropático, lo cual debe atribuirse a un sinergismo del componente opioide ORL1 con el μ.

3. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención producen en animales neuropáticos una separación amplia, con preferencia completa, del efecto antialodínico o antihiperálgico y del efecto antinociceptivo.
4. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención producen en modelos animales de dolor inflamatorio crónico (por ejemplo la hiperálgia inducida con carragenano o con CFA; dolor inflamatorio visceral) un claro refuerzo del efecto contra el dolor agudo.
5. A diferencia de opioides habituales de grado 3 los efectos secundarios típicos del opioide μ (entre otros, depresión respiratoria, hiperálgia inducida por el opioide, dependencia corporal/privación, dependencia psíquica/adicción) se reducen claramente o preferentemente no se observan cuando se emplean los compuestos de la invención en un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces.

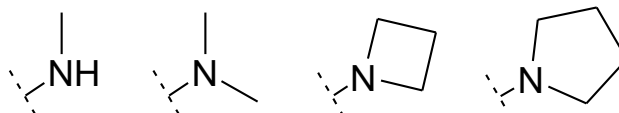
Debido por un lado a los efectos secundarios reducidos de los opioides μ y, por otro lado, a la mayor eficacia en caso de dolor crónico, preferentemente neuropático, los agonistas mixtos ORL1/ μ se caracterizan por márgenes de seguridad mucho mayores en comparación con los de los opioides μ puros. De ello resulta un "marco terapéutico" claramente mejor para el tratamiento de estados de dolor, preferentemente de dolor crónico, en especial de dolor neuropático.

- 15 Preferentemente $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' se seleccionan en cada caso, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-alifático(C₁₋₆), -NH-cicloalifático(C₃₋₈), -NH-alifático(C₁₋₆)-OH, -N(alifático(C₁₋₆))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₈))₂, -N(alifático(C₁₋₆)-OH)₂, -NO₂, -NH-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -NH-alifático(C₁₋₆)-arilo, -NH-alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-alifático(C₁₋₆), -S-cicloalifático(C₃₋₈), -S-alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -S-alifático(C₁₋₆)-arilo, -S-alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-alifático(C₁₋₆), -O-cicloalifático(C₃₋₈), -O-alifático(C₁₋₆)-OH, -O-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -O-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -O-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O)-alifático(C₁₋₆), -O-C(=O)-cicloalifático(C₃₋₈), -O-C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-OH, -O-C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -O-C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -O-C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -O-C(=O)-arilo, -O-C(=O)-heteroarilo, -alifático(C₁₋₆), -cicloalifático(C₃₋₈), -(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -(alifático(C₁₋₆))-arilo, -(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)-alifático(C₁₋₆), -C(=O)-cicloalifático(C₃₋₈), -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-alifático(C₁₋₆), -CO₂-cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -CO₂-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; o Y_1 e Y_1' , o Y_2 e Y_2' , o Y_3 e Y_3' , o Y_4 e Y_4' juntos significan =O. Preferentemente, $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' se seleccionan en cada caso, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂ y -OH.
- 30 En una forma de realización preferente, uno de los grupos $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' es distinto de -H y los demás significan -H.

Con especial preferencia, $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' significan en cada caso -H.

- 35 Preferentemente, R_0 representa en cada caso, independientemente, -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo. Los términos -(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo significan que los grupos -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo o -heteroarilo están unidos en cada caso a través de un puente de dos extremos -alifático(C₁₋₈)-. Ejemplos preferentes de -(alifático(C₁₋₈))-arilo son -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅, y -CH=CH-C₆H₅.

- 40 Preferentemente, R_1 y R_2 significan, con independencia entre sí, -H, -alifático(C₁₋₅), o juntos, los grupos R_1 y R_2 forman un anillo y significan -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- o -(CH₂)₄-. Con mayor preferencia, R_1 y R_2 significan, con independencia entre sí, H; -CH₃; o -CH₂CH₃, o juntos, los grupos R_1 y R_2 forman un anillo y significan -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-. Son especialmente preferentes los compuestos donde R_1 y R_2 , con independencia entre sí, significan -CH₃ o -H, pero R_1 y R_2 no pueden significar -H al mismo tiempo. En una forma de realización preferente, $R_1 = R_2$. En otra forma de realización preferente, $R_1 \neq R_2$. Con preferencia, R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman uno de los siguientes grupos funcionales:



- 45 Preferentemente R_3 representa -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo, -heteroarilo, o significa -arilo, -heteroarilo o -cicloalifático(C₃₋₈) unidos en cada caso mediante un grupo -alifático(C₁₋₃).

- 50 Preferentemente, R_3 significa -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -

- benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces; un grupo -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, unidos a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) saturado lineal, en cada caso no sustituido o sustituidos una o varias veces.
- 5 Con mayor preferencia, R₃ significa etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -bencilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces; -cicloalifático(C₅₋₆), -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo, unidos a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) saturado lineal, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.
- 10 Con especial preferencia, R₃ significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -tiofenilo, -furilo, -tienilo, -tiazolilo, -naftilo, -bencilo, -benzofuranilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -benzodioxolanilo, -piridilo, -pirimidilo, -pirazinilo, -triazolilo o -benzotiofenilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces; -fenilo, -furilo, -tienilo o -tiazolilo unidos a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) saturado lineal, y en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.
- 15 Con mayor preferencia todavía, R₃ significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo, -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo o -bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido; con especial preferencia significa -propilo, -3-metoxipropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -tienilo, -benzotiofenilo, -4-clorobencilo, -bencilo, -3-clorobencilo, -4-metilbencilo, -2-clorobencilo, -4-fluorobencilo, -3-metilbencilo, -2-metilbencilo, -3-fluorobencilo, -2-fluorobencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo o -fenetilo.
- 20 Con preferencia muy especial, R₃ significa -butilo, -etilo, -3-metoxipropilo, -benzotiofenilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -bencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo, -tienilo o -fenetilo.
- 25 Con total preferencia, R₃ significa -fenilo, -bencilo o -fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido en el anillo una o varias veces; -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₄₋₆), -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituido o sustituido una o varias veces.
- 30 Con preferencia especial, R₃ significa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituido o sustituido una o varias veces con -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; -etilo, -n-propilo, -2-propilo, -alilo, -n-butilo, -isobutilo, -sec-butilo, -tert-butilo, -n-pentilo, -isopentilo, -neopentilo, -n-hexilo, -cicloalifático o -ciclohexilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅; pero con preferencia -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo y -bencimidazolilo no sustituidos.
- En una forma de realización preferente, R₃ significa -alifático(C₁₋₆), -arilo (con preferencia -fenilo) o heteroarilo (con preferencia -tienilo, -tiazolilo o -piridilo), estando dichos -arilo y - están en cada caso no sustituidos o sustituidos una o varias veces con sustituyentes elegidos, con independencia entre sí, entre -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -OCH₃ u -OH.
- 35 Con preferencia especial, R₃ significa -fenilo no sustituido o sustituido una vez con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etilo, -n-propilo o -n-butilo no sustituido o sustituido una o varias veces por -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en especial con -OCH₃.
- 40 Preferentemente, R₄ significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)-alifático(C₁₋₈), -C(=O)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-(alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂)), -C(=O)-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -C(=O)-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -C(=O)O-alifático(C₁₋₈), -C(=O)O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)O-arilo, -C(=O)O-heteroarilo, -C(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -C(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NH-alifático(C₁₋₈), -C(=O)-NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)-NH-arilo, -C(=O)-NH-heteroarilo, -C(=O)-NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)-NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -C(=O)-NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -C(=O)N(alifático(C₁₋₈))₂, -C(=O)N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -C(=O)N(arilo)₂, -C(=O)N(heteroarilo)₂, -C(=O)N(alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -C(=O)N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -C(=O)-N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -OH, -O-alifático(C₁₋₈), -O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)H, -OC(=O)-alifático(C₁₋₈), -OC(=O)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)-arilo, -OC(=O)-heteroarilo, -OC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)O-alifático(C₁₋₈), -OC(=O)O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)O-arilo, -OC(=O)O-heteroarilo, -OC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)NH-alifático(C₁₋₈), -OC(=O)NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)NH-arilo, -OC(=O)NH-heteroarilo, -OC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)N(alifático(C₁₋₈))₂, -OC(=O)N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -OC(=O)N(arilo)₂, -OC(=O)N(heteroarilo)₂, -OC(=O)N(alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -OC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -OC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -NH₂, -NO₂, -NH-alifático(C₁₋₈), -NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -
- 45
- 50

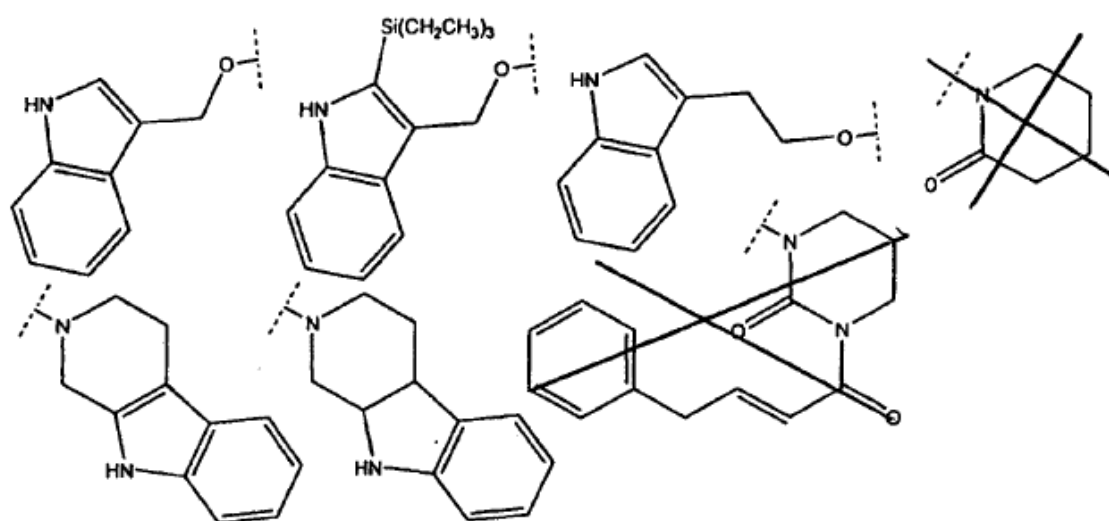
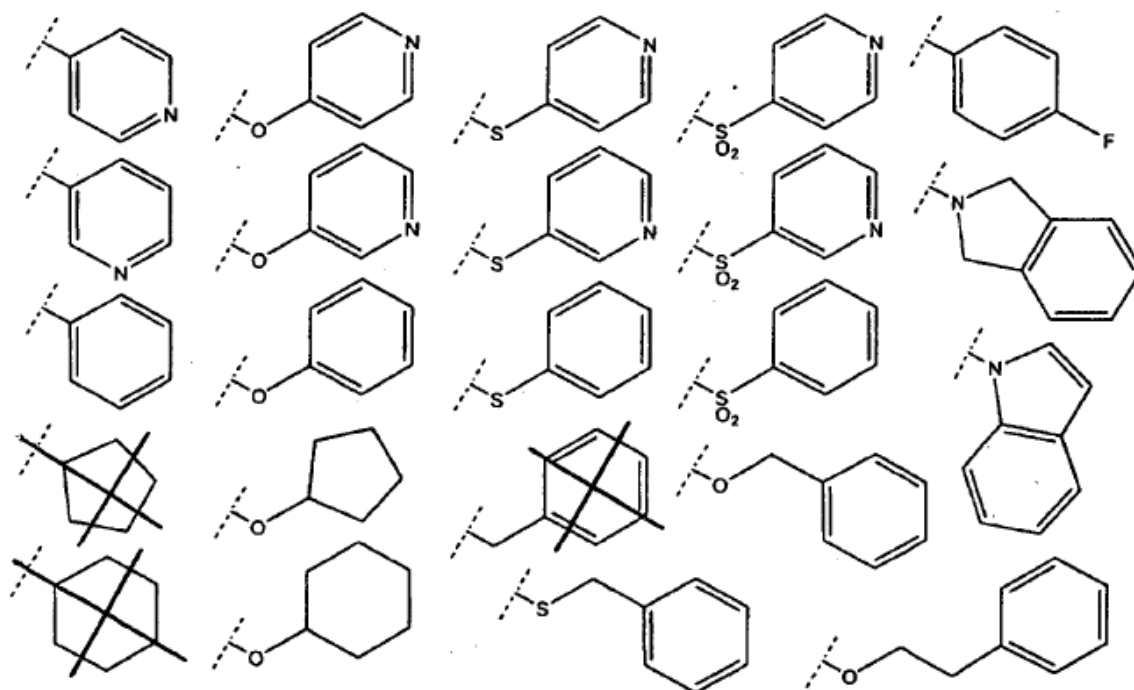
5 NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -N(alifático(C₁₋₈))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(alifático(C₁₋₈))cicloalifático(C₃₋₁₂)₂, -N(alifático(C₁₋₈))arilo)₂, -N(alifático(C₁₋₈))heteroarilo)₂, -NHC(=O)-alifático(C₁₋₈), -NHC(=O)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)-arilo, -NHC(=O)-heteroarilo, -NHC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NHC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -NHC(=O)O-alifático(C₁₋₈), -NHC(=O)O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)O-arilo, -NHC(=O)O-heteroarilo, -NHC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NHC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -NHC(=O)NH-alifático(C₁₋₈), -NHC(=O)NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)NH-arilo, -NHC(=O)NH-heteroarilo, -NHC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NHC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))₂, -NHC(=O)N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -NHC(=O)N(arilo)₂, -NHC(=O)N(heteroarilo)₂, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂)₂, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -SH, -S-alifático(C₁₋₈), -S-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-alifático(C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂-arilo, -S(=O)₁₋₂-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂O-alifático(C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NH-alifático(C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂NH-arilo, -S(=O)₁₋₂NH-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))₂, -S(=O)₁₋₂N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -S(=O)₁₋₂N(arilo)₂, -S(=O)₁₋₂N(heteroarilo)₂, -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂)₂, -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -OS(=O)₁₋₂-alifático(C₁₋₈), -OS(=O)₁₋₂-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OS(=O)₁₋₂-arilo, -OS(=O)₁₋₂-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OS(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OS(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂O-alifático(C₁₋₈), -OS(=O)₁₋₂O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OS(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OS(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OS(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OS(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂NH₂, -OS(=O)₁₋₂NH-alifático(C₁₋₈), -OS(=O)₁₋₂NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OS(=O)₁₋₂NH-arilo, -OS(=O)₁₋₂NH-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OS(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OS(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OS(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))₂, -OS(=O)₁₋₂N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -OS(=O)₁₋₂N(arilo)₂, -OS(=O)₁₋₂N(heteroarilo)₂, -OS(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂)₂, -OS(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂ o -OS(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂.

30 Con mayor preferencia, R₄ es -arilo, -heteroarilo, -O-alifático(C₁₋₈), -O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -O-arilo, -O-heteroarilo, -NH-alifático(C₁₋₈), -NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -N(alifático(C₁₋₈))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -S-alifático(C₁₋₈), -S-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S-arilo o -S-heteroarilo.

Con mayor preferencia todavía, R₄ significa -arilo, -heteroarilo, -O-alifático(C₁₋₈), -O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -O-arilo, -O-heteroarilo, -NH-alifático(C₁₋₈), -NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -N(alifático(C₁₋₈))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -S-alifático(C₁₋₈), -S-cicloalifático(C₃₋₁₂) o -S-arilo o -S-heteroarilo.

35 Con particular preferencia, R₄ significa -arilo (con preferencia fenilo, eventualmente sustituido), -O-arilo (con preferencia -O-fenilo, eventualmente sustituido) o -heteroarilo (con preferencia -indolilo o -indanilo, en cada caso eventualmente sustituidos). En una forma rfe reaclización especialmente preferente, R₄ significa -arilo, -heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -S-arilo, -S-heteroarilo o -S-cicloalifático(C₃₋₁₂); los -arilo, -heteroarilo son especialmente preferentes.

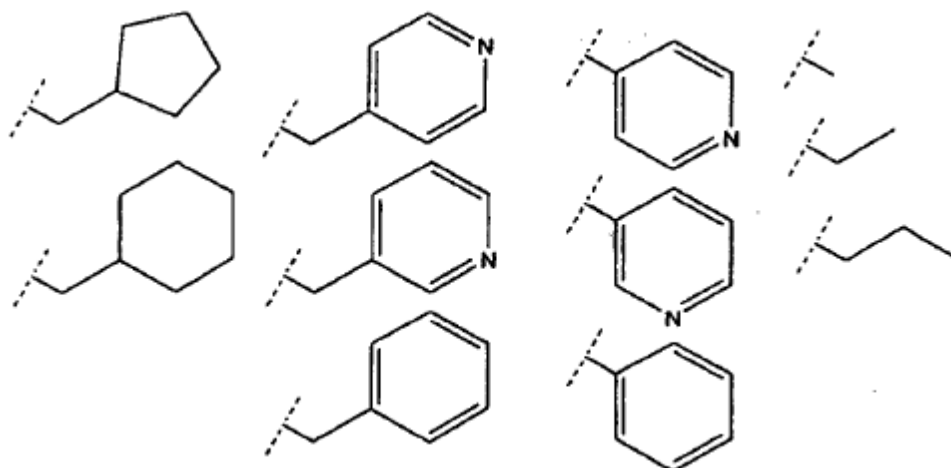
40 Ejemplos preferentes de R₄ se representan a continuación:



- 5 Preferentemente R_5 significa -H, -alifático(C_{1-8}) -cicloalifático(C_{3-12}) -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C_{1-8}))-cicloalifático(C_{3-12}), -(alifático(C_{1-8}))-arilo, -(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)-alifático(C_{1-8}), -C(=O)-cicloalifático(C_{3-12}), -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-alifático(C_{1-8})-cicloalifático(C_{3-12}), -C(=O)-(alifático(C_{1-8}))-arilo, -C(=O)-(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo, -C(=O)O-alifático(C_{1-8}), -C(=O)O-cicloalifático(C_{3-12}), -C(=O)O-arilo, -C(=O)O-heteroarilo, -C(=O)O-(alifático(C_{1-8}))-cicloalifático(C_{3-12}), -C(=O)O-(alifático(C_{1-8}))-arilo, -C(=O)O-(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NH-alifático(C_{1-8}), -C(=O)NH-cicloalifático(C_{3-12}), -C(=O)NH-arilo, -C(=O)NH-heteroarilo, -C(=O)-NH-(alifático(C_{1-8}))-cicloalifático(C_{3-12}), -C(=O)NH-(alifático(C_{1-8}))-arilo, -C(=O)NH-(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo, -C(=O)N(alifático(C_{1-8}))₂, -C(=O)N(cicloalifático(C_{3-12}))₂, -C(=O)N(arilo)₂, -C(=O)N(heteroarilo)₂, -C(=O)N(alifático(C_{1-8}))-cicloalifático(C_{3-12})₂, -C(=O)N(alifático(C_{1-8}))-arilo)₂ o -C(=O)-N(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo)₂.
- 10

Con mayor preferencia, R_5 se elige entre -H, -alifático(C_{1-8}), -cicloalifático(C_{3-12}), -(alifático(C_{1-8}))-cicloalifático(C_{3-12}), -(alifático(C_{1-8}))-arilo, -(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo, -arilo y -heteroarilo.

- 15 Los ejemplos preferentes de $R_5 \neq -H$ se representan a continuación:



En una forma de realización preferente R₅ significa -H.

Las formas de realización especialmente preferentes de los compuestos de la invención se recogen en la tabla siguiente:

| | preferente | Preferido en especial | preferido en particular |
|---|--|---|---|
| R ₁ | -H o -alifático(C ₁₋₈) | -H o -alquilo(C ₁₋₈) | -H o -CH ₃ |
| R ₂ | -H o -alifático(C ₁₋₈) | -H o -alquilo(C ₁₋₈) | -H o -CH ₃ |
| R ₃ | -alifático(C ₁₋₈); arilo event. sustituido; o -heteroarilo event. sustituido | -alquilo(C ₁₋₈); -fenilo event. sustituido; o -tienilo event. sustituido | -butilo, -fenilo, metoxifenilo, o fluorofenilo |
| R ₄ | -arilo, -O-arilo, -S-arilo, -heteroarilo, -O-(alifático(C ₁₋₈))-arilo, -O-cicloalifático(C ₃₋₁₂) | -fenilo, -O-fenilo, -S-fenilo, en cada caso event. sustituido; indolilo event. sustituido; isoindolilo event. sustituido; -O-cicloalquilo(C ₃₋₁₂) | -fenilo, -O-fenilo, -S-fenilo, en cada caso event. sustituido; indolilo event. sustituido; isoindolilo event. sustituido; -O-cicloalquilo(C ₃₋₁₂) |
| R ₅ | -H | -H | -H |
| Y ₁ , Y ₁ ', Y ₂ , Y ₂ ', Y ₃ , Y ₃ ', Y ₄ , Y ₄ ' | -H | -H | -H |

5

Para los fines de la descripción los grupos hidrocarburo se dividen por un lado en hidrocarburos alifáticos y por otro en hidrocarburos aromáticos.

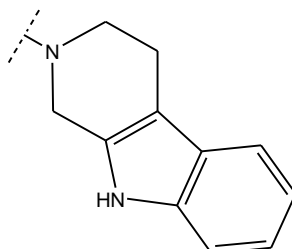
10 Los grupos hidrocarburos alifáticos se dividen a su vez por un lado en hidrocarburos alifáticos no cíclicos (= "alifático") y por otro lado en hidrocarburos alifáticos cíclicos, es decir hidrocarburos alifáticos alicíclicos (= "cicloalifático"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos hidrocarburo alicíclicos ("cicloalifático") abarcan tanto a carbociclos alifáticos puros como heterociclos alifáticos, es decir, en el supuesto de que no se especifican explícitamente, "cicloalifático" abarca carbociclos alifáticos puros (por ejemplo ciclohexilo), heterociclos alifáticos puros (por ejemplo piperidilo o piperazilo) y también sistemas no aromáticos policíclicos, eventualmente mixtos (por ejemplo decalinilo, decahidroquinolinilo).

15 Los hidrocarburos aromáticos se dividen a su vez por un lado en hidrocarburos aromáticos carbocíclicos (= "arilo") y por otro lado en hidrocarburos aromáticos heterocíclicos (= "heteroarilo").

20 Preferentemente, La clasificación de los sistemas policíclicos, al menos parcialmente aromáticos, se rige por si al menos un anillo aromático del sistema policíclico contiene por lo menos un heteroátomo (normalmente N, O o S) en el anillo. Si existe al menos un heteroátomo de este tipo en el anillo, entonces se trata con preferencia de un "heteroarilo" (incluso cuando eventualmente exista además como ciclo adicional del sistema policíclico otro anillo carbocíclico aromático o no

aromático, con o sin heteroátomo); si en ninguno de los anillos aromáticos, eventualmente varios, del sistema policíclico existe un heteroátomo de este tipo, entonces se trata con preferencia de "arilo" (incluso cuando existe un heteroátomo en el anillo de un ciclo no aromático eventualmente existente de modo adicional en el sistema policíclico).

- 5 Preferentemente, dentro de los sustituyentes cíclicos se concede así la prioridad siguiente en el ordenamiento: heteroarilo > arilo > cicloalifático. Por consiguiente, el siguiente sustituyente se considera con preferencia un "arilo":



- 10 Para los fines de la descripción no se diferencian terminológicamente los grupos hidrocarburo de un enlace de los que llevan varios enlaces, por ejemplo dos enlaces, es decir, "alifático(C₁₋₃)" abarca, según el sentido del contexto, por ejemplo tanto al -alquilo(C₁₋₃), -alqueno(C₁₋₃) y -alquino(C₁₋₃), como por ejemplo al -alqueno(C₁₋₃), -alqueno(C₁₋₃) y -alquino(C₁₋₃).

- 15 Preferentemente, alifático es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático saturado o mono- o poliinsaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido una o varias veces. En el supuesto de que el alifático esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes se eligen, con independencia entre sí, entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Por tanto, "alifático" abarca los grupos hidrocarburo alicíclicos saturados e insaturados lineales o ramificados, es decir, alcanilos, alquenos y alquinos. Los alquenos contienen al menos un doble enlace C=C y los alquinos contienen al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos no sustituidos preferentes que tienen un enlace abarcan -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃; pero también -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos no sustituidos preferentes que llevan dos enlaces abarcan -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH-(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-; pero también al -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡CCH₂-. Los alifáticos sustituidos preferentes que llevan un enlace incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -CH₂N(CH₃)₂. Los alifáticos sustituidos preferentes que llevan dos enlaces incluyen -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. Son especialmente preferentes metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

- 35 Con preferencia, cicloalifático es en cada caso un grupo hidrocarburo mono- o policíclico alifático (es decir, no aromático), mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces. El número de átomos de carbono del anillo se sitúa con preferencia en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático "C₃₋₈" indica con preferencia 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo). Para los fines de la descripción "cicloalifático(C₃₋₈)" es preferentemente un hidrocarburo cíclico de 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo, saturado o insaturado pero no aromático, donde eventualmente uno o dos átomos de carbono, con independencia entre sí, pueden haberse reemplazado por un heteroátomo S, N u O. En el supuesto de que el cicloalquilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes se elegirán independientemente de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Preferentemente, el cicloalifático(C₃₋₈) se elige de entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinilo y pirrolidino. Si el cicloalifático está sustituido con R₀ y R₀ significa arilo o heteroarilo, entonces este sustituyente arilo o heteroarilo puede estar unido al cicloalifático mediante un enlace, pero también puede estar unido mediante dos átomos vecinos del anillo cicloalifático, es decir, puede estar fusionado con él.

- 50 Preferentemente, en relación con "alifático" y "cicloalifático", se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución triple o cuádruple de uno o varios átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), -OC(=O)-alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)O-alquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Son preferentes los compuestos donde "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significan alifático o cicloalifático sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -

C_2H_5 , $-NH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ o $-N(CH_3)_2$. Los sustituyentes especialmente preferentes son $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$ y $-C(=O)OH$.

Se entiende por grupos sustituidos varias veces aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos distintos o en los mismos átomos, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C, como en el caso del $-CF_3$ o $-CH_2CF_3$, o en diversos átomos, como en el caso del $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. La sustitución múltiple puede realizarse con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Eventualmente, un sustituyente puede estar a su vez sustituido; por ejemplo $-O$ -alifático incluye entre otros $-OCH_2CH_2O-CH_2CH_2OH$. Es preferido que el alifático o el cicloalifático estén sustituidos con $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ o $-N(CH_3)_2$. Es muy especialmente preferido que el alifático o el cicloalifático estén sustituidos con $-OH$, $-OCH_3$ o $-OC_2H_5$.

Preferentemente, arilo significa en cada caso independientemente un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos dentro de este anillo; los grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cualquier arilo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo. Los arilos preferentes son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluorantreno, fluoreno, indano y tetralino. Son especialmente preferentes fenilo y naftilo. En el supuesto de que el arilo esté sustituido una o varias veces, entonces los sustituyentes del arilo podrán ser iguales o distintos y ocupar cualquier posición posible del arilo y se elegirán, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $=O$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)-NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$. Los arilos sustituidos preferentes son 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y 3,4-dimetilfenilo.

Preferentemente, heteroarilo significa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, dichos heteroátomos son iguales o distintos y se eligen entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso de sustitución del heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y ocuparán cualquier posición posible del heteroarilo; el heterociclo puede formar también parte de un sistema bi- o policíclico. Preferentemente, el "heteroarilo" se elige de entre el grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínico, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazínico, fenotiazínico o oxadiazolilo; la unión puede realizarse a través de cualquier eslabón posible del anillo del heteroarilo. En el supuesto de que el heteroarilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes heteroarilo pueden ser iguales o distintos y ocupar cualquier posición posible del heteroarilo, y se eligen, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $=O$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)-N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NH-C(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$.

En referencia a "arilo" o "heteroarilo" se entiende por "sustituido una o varias veces" la presencia de uno o varios sustituyentes, por ejemplo dos, tres, cuatro o cinco, en lugar de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo.

Son especialmente preferentes los sustituyentes del arilo y del heteroarilo elegidos, con independencia entre sí, entre $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-SH$, $-SR_0$, $-OH$, $-OR_0$, $-C(=O)R_0$, $-CO_2R_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-SO_3H$, $=O$ o $-R_0$. Sustituyentes particularmente preferidos son $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-O$ -alquilo(C_{1-6}), $-O-C(=O)$ -alquilo(C_{1-6}), $-SH$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo(C_{1-6}), $-N$ (alquilo(C_{1-6})) $_2$, $-C(=O)O$ -alquilo(C_{1-6}) o $-C(=O)OH$. Son preferentes los compuestos donde "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significan arilo o heteroarilo sustituidos con $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ o $-N(CH_3)_2$. Los sustituyentes especialmente preferentes son $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$ y $-C(=O)OH$.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de un estereoisómero individual o de una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuestos libres y/o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles y/o de sus solvatos.

Según cada modelo de sustitución, los compuestos de la invención podrán ser quirales o aquirales.

Los compuestos de la presente invención pueden ser, según la sustitución del anillo ciclohexano, isómeros en los que el modelo de sustitución de las posiciones 1,4 puede denominarse también syn/anti (posición 1: $>C(NR_1R)R_3$; posición 4: $>COH_5CH_2R_4$). Los isómeros "syn/anti" son un subgrupo de los estereoisómeros (isómeros de configuración).

5 En una forma de realización preferente, el exceso diastereomérico (de) del isómero "syn" es de al menos el 50% de, con preferencia al menos el 75% de, con mayor preferencia al menos el 90% de, con preferencia especial al menos el 95% de y en particular al menos el 99% de. En otra forma de realización preferente, el exceso diastereomérico del isómero "anti" es preferentemente de al menos el 50% de, con mayor preferencia al el 75% de, con mayor preferencia todavía al menos el 90% de, con preferencia especial al menos el 95% de y en particular al menos el 99% de.

10 El experto conoce métodos apropiados para separar los isómeros (diastereómeros). Como ejemplos cabe mencionar cromatografía de columna, HPLC preparativa y procedimientos de cristalización.

15 Cuando los compuestos de la invención son quirales, entonces están presentes preferentemente en forma de racemato o en una forma enriquecida de un enantiómero. En una forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero S se sitúa al menos en el 50% ee, con mayor preferencia al menos en el 75% ee, con mayor preferencia todavía al menos en el 90% ee, con preferencia especial al menos en el 95% ee y en particular al menos en el 99% ee. En otra forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero R se sitúa al menos en el 50% ee, con mayor preferencia al menos en el 75% ee, con mayor preferencia todavía al menos en el 90% ee, con preferencia especial al menos en el 95% ee y en particular al menos en el 99% ee.

20 El experto conoce métodos apropiados para la separación de los enantiómeros. Como ejemplos cabe mencionar HPLC preparativa con fases estacionarias quirales y conversión de los enantiómeros en compuestos intermedios diastereómeros. Dicha conversión en compuestos intermedios diastereómeros puede realizarse por ejemplo por formación de sal con ácidos quirales, enantioméricamente puros. Una vez separados los diastereómeros, la sal puede convertirse de nuevo en una base libre o bien convertirse en otra sal.

En el supuesto de que no se especifique explícitamente, cualquier alusión a los compuestos de la invención incluye todos los isómeros (por ejemplo estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros) en cualquier proporción de mezcla.

25 En el supuesto de que no se especifique explícitamente, cualquier alusión a los compuestos de la invención incluye a los compuestos libres (es decir, las formas que no están presentes en forma de sal) y todas las sales fisiológicamente compatibles.

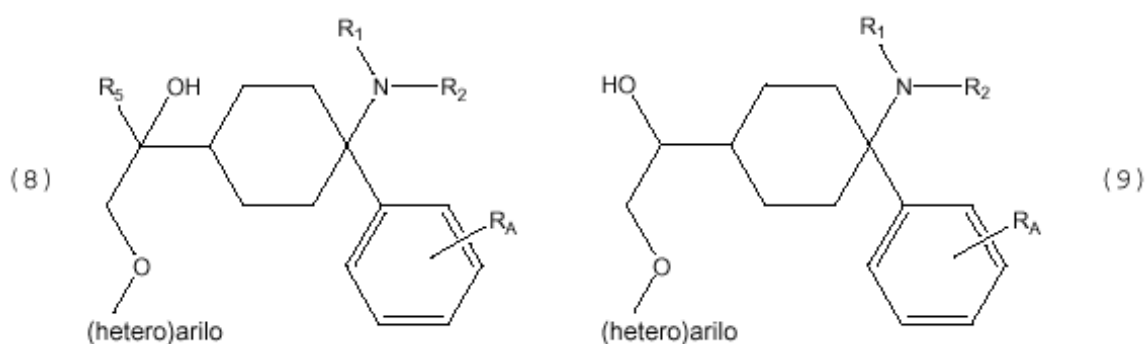
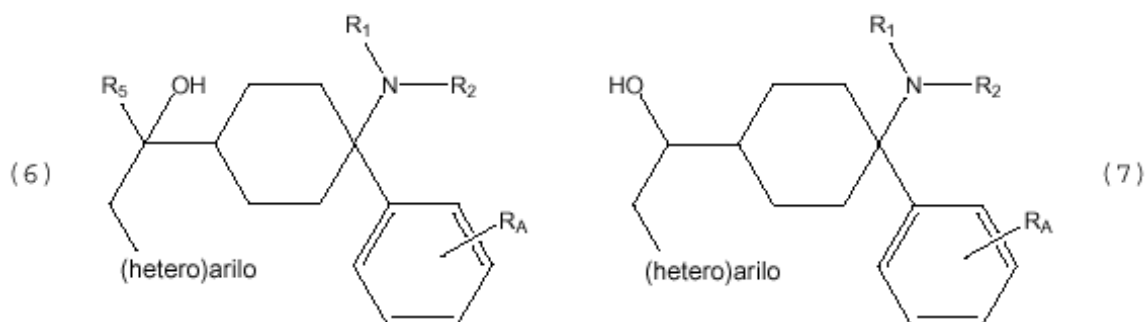
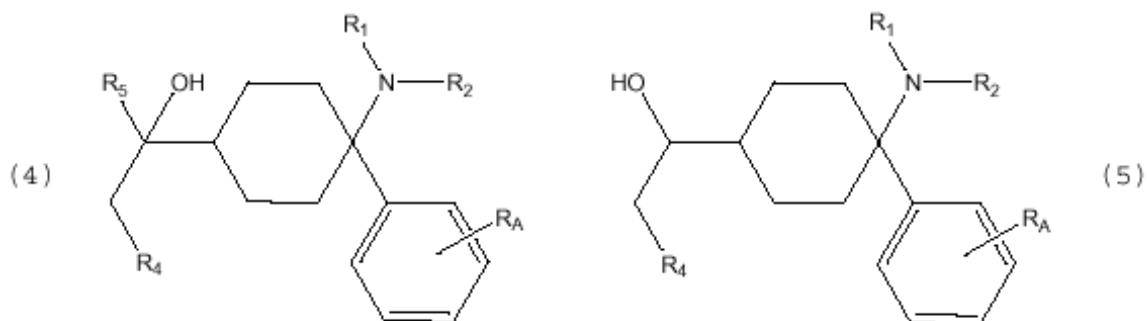
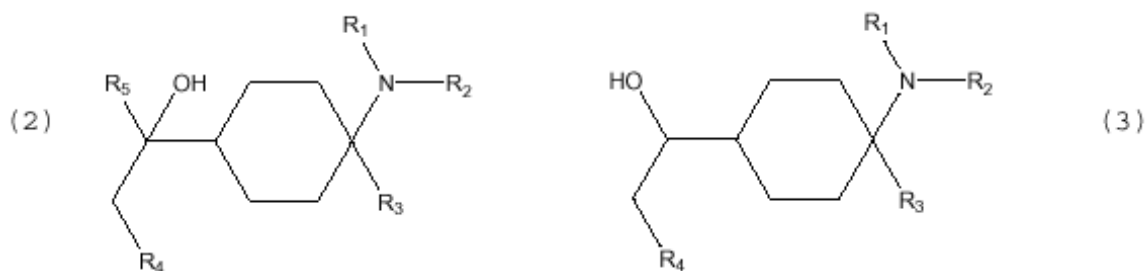
30 Para los fines de la descripción, las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la invención están presentes en forma de sales con aniones o ácidos del compuesto correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos, que sean fisiológicamente compatibles, en especial cuando se administran al hombre y/o a animales mamíferos.

35 Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos son las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Son especialmente preferentes el clorhidrato, citrato y hemicitrato.

40 Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente, como anión, con al menos un catión, con preferencia inorgánico, que es fisiológicamente compatible, en especial en caso de administración al hombre y/o a los animales mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también las sales amónicas, en especial sales mono- o di-sódicas, mono- o di-potásicas, magnésicas o cálcicas.

A continuación se explican las formas de realización preferentes en cada caso de los compuestos de la invención. En el supuesto de que no se especifiquen explícitamente, se aplican todas las definiciones antes descritas de los sustituyentes y sus correspondientes formas de realización preferidas, razón por la cual no se repiten.

45 Las formas de realización preferentes de los compuestos de la presente invención de fórmula general (1) tienen las fórmulas generales (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8) o (9):



donde, si están presentes, R_A significa -H, -F, -Cl, -CN, -NO₂ o -OCH₃; y (hetero)arilo significa heteroarilo o arilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.

- 5 Los compuestos de la invención se definen mediante sustituyentes, por ejemplo mediante R_1 , R_2 y R_3 (sustituyentes de 1ª generación), que a su vez están eventualmente sustituidos (sustituyentes de 2ª generación). Según la definición, estos sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos de nuevo con sustituyentes (sustituyentes de 3ª generación). Si por ejemplo $Y_1 = -R_0$ en el que $R_0 =$ -alifático(C₁₋₈) (sustituyente de 1ª generación), entonces el -alifático(C₁₋₈) puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con -OR₀, siendo $R_0 =$ -arilo (sustituyente de 2ª generación). De ello resulta el grupo funcional -(alifático(C₁₋₈))-O-arilo. El -arilo puede estar a su vez también sustituido, por ejemplo con -Cl (sustituyente de 3ª generación). De ello resulta un grupo funcional final -(alifático(C₁₋₈))-O-arilo-Cl.
- 10

Sin embargo, en una forma de realización preferente, los sustituyentes de 3ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, no existen sustituyentes de 4ª generación.

5 En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 3ª generación. En otras palabras, en esta forma de realización, los grupos funcionales de R₀ a R₅ pueden estar en cada caso eventualmente sustituidos, pero los sustituyentes correspondientes no podrán estar sustituidos de nuevo.

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 1ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 2ª generación ni de 3ª generación. En otras palabras, en esta forma de realización, los grupos funcionales de R₀ a R₅ no están sustituidos.

10 Son muy especialmente preferentes los compuestos del grupo siguiente:

- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(1H-indol-1-il)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(isoindolina-2-il)etanol;
- 15 • 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(4-fluorfenil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-metoxifenil)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 20 • 1-ciclopentil-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-fenilpropan-2-ol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(feniltio)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(fenilsulfonil)etanol;
- 2-(ciclohexiloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 25 • 2-(benciloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol;
- 2-((1H-indol-3-il)metoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 2-(2-(1H-indol-3-il)etoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)-etanol;
- 30 • 2-(4,4a-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(3H,9H,9aH)-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)etanol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1,3-difenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-3-(piridina-2-il)propan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-3-(piridin-3-il)propan-2-ol; y
- 35 • 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-3-(piridin-4-il)propan-2-ol;

y sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos.

Otros compuestos preferentes son:

- 2-(9-(bencenosulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-2-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 40 • 2-ciclohexiloxi-1-(4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il)ciclohexil)etanol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenoxi-propan-2-ol; y

y sus sales fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de la invención actúan por ejemplo sobre el receptor ORL1, relevante en relación con diversas enfermedades, de modo que son idóneos como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

45 Así, otro objeto de la invención se refiere a medicamentos que contienen al menos un compuesto de la presente invención, así como eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos y/o eventualmente otros principios activos.

Los compuestos de la invención poseen una afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL1 similar a la de compuestos publicados en los ejemplos del documento WO 2004/043967. En comparación con estos compuestos presentan incluso una solubilidad mayor y por ello son especialmente indicados para el desarrollo de medicamentos.

Además de al menos un compuesto de la invención, los medicamentos de la invención contienen eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos, así como materiales de tipo vehículo, cargas de relleno, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y pueden administrarse como formas medicamentosas líquidas como soluciones inyectables, gotas o zumos, como formas medicamentosas semisólidas como granulados, tabletas, pastillas, emplastos, cápsulas, 5 emplastos/emplastos pulverizables o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc., y de la cantidad a utilizar de los mismos dependerá de si el medicamento tiene que administrarse vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o en los ojos. Para la administración oral son idóneas las formulaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, 10 gotas, zumos y jarabes; para la administración parenteral, tópica e inhalativa son idóneas las soluciones, suspensiones, formulaciones secas fácilmente reconstituibles así como los nebulizadores. Los compuestos de la invención en una formulación "depot", en forma disuelta o en un emplasto, eventualmente con incorporación de agentes que faciliten la penetración en la piel, constituyen formulaciones idóneas para la administración percutánea. Las formas de presentación a administrar vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de la invención de modo retardado. Los 15 compuestos de la invención pueden administrarse también en forma "depot" de larga duración por vía parenteral, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio, a los medicamentos de la invención se pueden incorporar también otros principios activos conocidos del experto.

La cantidad de principio activo administrada a un paciente variará en función del peso del paciente, del modo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos un compuesto de la invención.

20 Para todas las formas anteriores de los medicamentos de la invención es especialmente ventajoso que el medicamento, además de al menos un compuesto de la invención, contenga también otro principio activo, en especial un opioide, con preferencia un opioide fuerte, en especial morfina, o un anestésico, con preferencia hexobarbital o halotano.

En una forma preferente del medicamento, el compuesto de la invención está presente en forma de diastereómero y/o de enantiómero puro.

25 Se ha identificado el receptor de ORL1 en especial en episodios de dolor. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

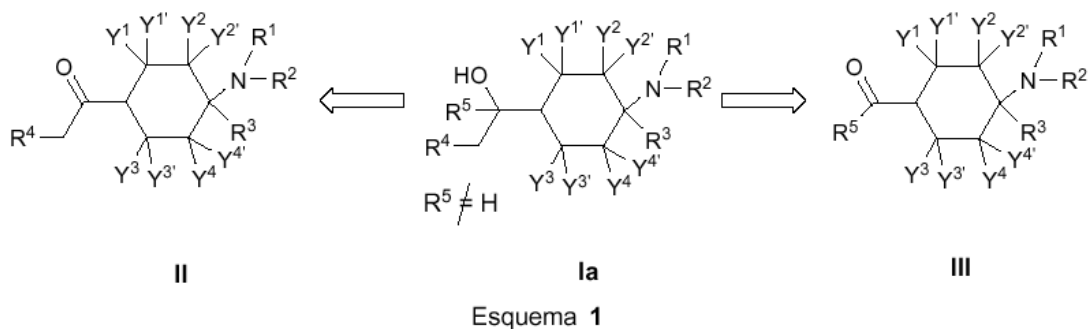
Así, otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

30 Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de estados de ansiedad (miedo), estrés y los síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, dependencia y/o abuso de alcohol y/o de drogas y/o de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, 35 prurito, migraña, trastornos auditivos, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o relajación muscular, como anticonvulsivo o anestésico o bien para la coadministración para el tratamiento junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con ella, 40 para el tratamiento de los síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción de los opioides.

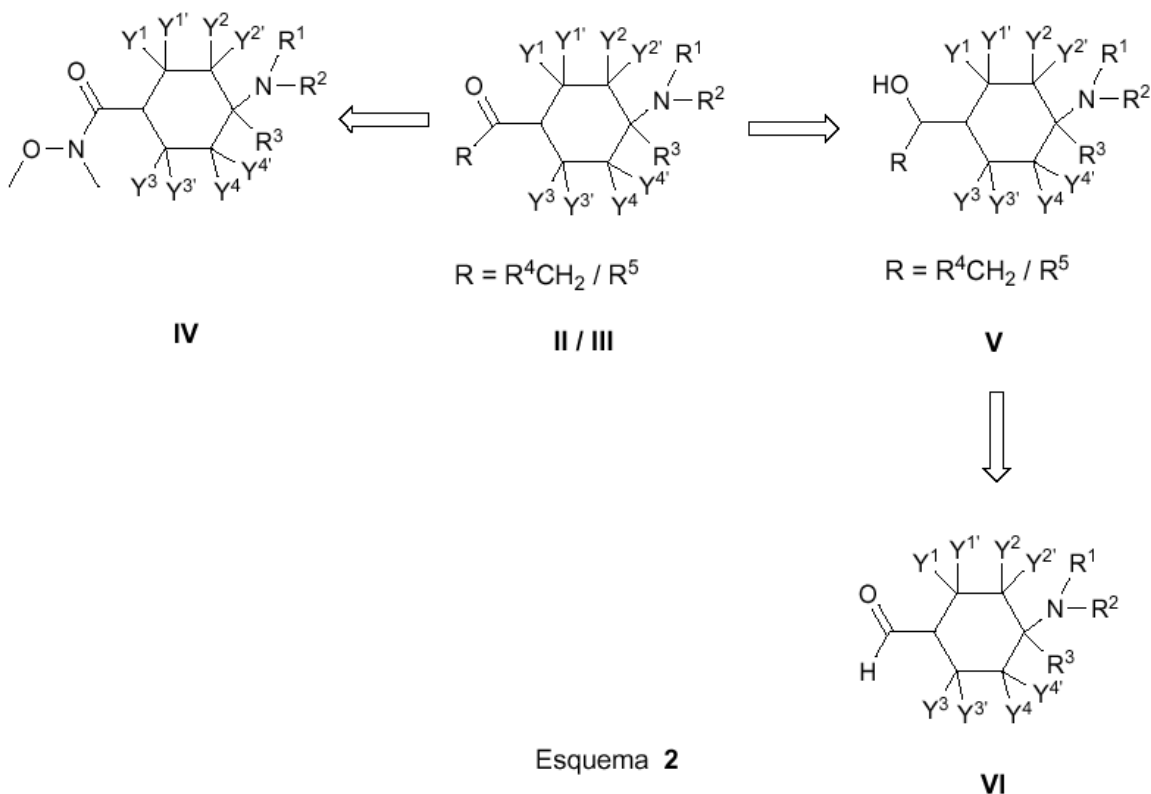
En uno de los usos anteriores puede ser preferente que el compuesto empleado esté presente en forma de diastereómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla, equimolar o no equimolar, de diastereómeros y/o enantiómeros.

45 Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento del hombre o de un mamífero no humano, en especial en una de las indicaciones mencionadas antes, que necesite un tratamiento del dolor, en especial dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de un medicamento de la invención.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de los compuestos de la invención que se detalla en la descripción y ejemplos siguientes. Es especialmente adecuado un procedimiento de obtención de un compuesto de la invención en el que los compuestos de fórmula general I puedan obtenerse por adición de nucleófilos idóneos sobre compuestos carbonilo apropiados. En caso de que R⁵ sea diferente de -H, podrán introducirse R⁵ o también R⁴-CH₂- en diversos órdenes (Esquema 1):



5 Las cetonas II o III pueden introducirse en una síntesis intercalada por adición de nucleófilos carbonados idóneos sobre los aldehídos VI. A continuación puede convertirse el alcohol V por métodos de oxidación ya conocidos por el técnico en las cetonas II o III. Como alternativa, los compuestos carbonilo del tipo amida de Weinreb (IV) pueden someterse a una sustitución con nucleófilos carbonados para convertirse en cetonas (esquema 2):



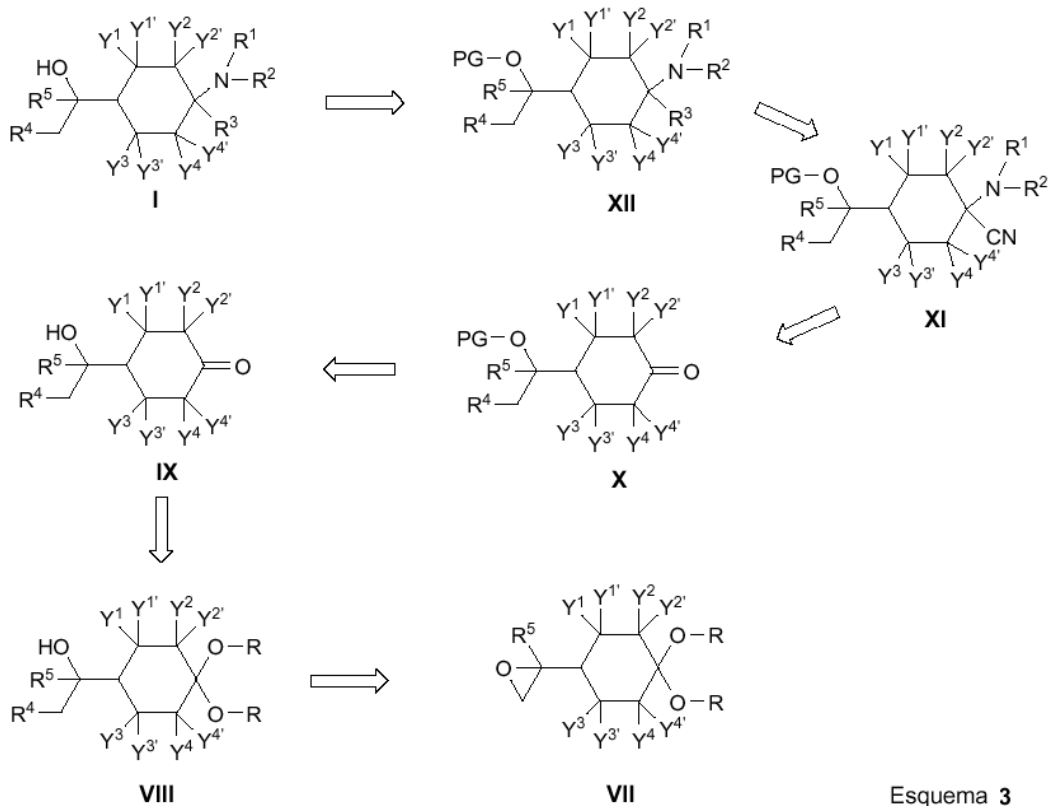
La obtención de amidas de Weinreb es bien conocida del técnico.

10 En caso de que R^5 sea idéntico a R^4-CH_2- , entonces los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse también por adición de al menos 2 equivalentes de un nucleófilo carbonado idóneo sobre el carboxilato correspondiente o sobre otros compuestos carbonilo idóneos.

En caso de que R^5 sea igual a $-H$, se puede prescindir de los compuestos intermedios V y VI.

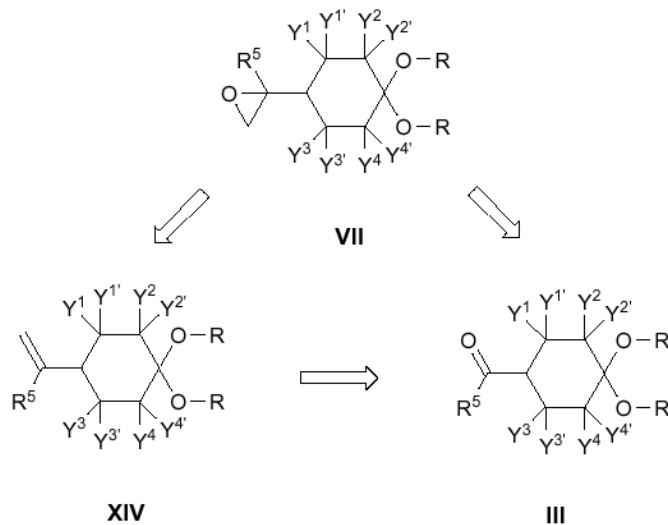
15 Un procedimiento alternativo para la síntesis de los compuestos de fórmula general I consiste en la sustitución con apertura de anillo, mediante nucleófilos apropiados que contengan R^4 , de los epóxidos terminales VII (Esquema 3). Para ello es ventajoso partir de los compuestos previos de síntesis VIII protegidos con acetales, con preferencia partir de cetales. El cetal VIII resultante de la sustitución con apertura de anillo se desprotege para formar el compuesto IX. En otro paso posterior se introduce un grupo protector adecuado sobre el grupo funcional alcohol, por ejemplo otro acetal, resultando los compuestos de fórmula general X. Los grupos funcionales cetona obtenidos antes se convierten en los aminonitrilos XI por procedimientos conocidos de los técnicos, éstos se convierten después en las aminas de tipo XII por

métodos habituales con nucleófilos carbonados. A continuación se elimina el grupo protector acetal del alcohol y se obtienen los compuestos de fórmula general I.



Este procedimiento es especialmente ventajoso para el caso en que R⁴ esté unido mediante un heteroátomo, es decir R⁴ empieza por un heteroátomo elegido entre N, S y O.

Ventajosamente, los epóxidos terminales de tipo VII pueden obtenerse por procedimientos conocidos de los técnicos, por ejemplo por adición de metilideno a compuestos carbonilo apropiados III o por ejemplo por epoxidación de las olefinas correspondientes XIV (Esquema 4).



Esquema 4

10 En lo que respecta a otros detalles de la síntesis de los compuestos de la invención, se remite en su totalidad a los documentos siguientes: WO 2002/090317, WO 2002/90330, WO 2003/008370, WO 2003/008371, WO 2003/080557,

WO 2004/043899, WO 2004/043900, WO 2004/043902, WO 2004/043909, WO 2004/ 043949, WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2005/110970, WO 2005/110971, WO 2005/110973, WO 2005/110974, WO 2005/110975, WO 2005/110976, WO 2005/110977, WO 2006/ 018184, WO 2006/108565, WO 2007/079927, WO 2007/079928, WO 2007/079930, WO 2007/079931, WO 2007/124903, WO 2008/009415 y WO 2008/009416.

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención con más detalle, pero en modo alguno deberán considerarse como una limitación de la misma.

10 Los rendimientos de los compuestos obtenidos no se han optimizado. Todas las temperaturas se indican sin corregir. El término "éter" indica dietil éter, "AE" es acetato de etilo y "DCM" es diclorometano. El término "equivalentes" significa equivalentes ponderales, "p.f." indica el punto o el intervalo de fusión, "desc." indica descomposición, "t.amb." indica temperatura ambiente, "abs." indica absoluto (anhidro), "rac." es racémico, "conc." es concentrado, "min" son minutos, "h" son horas, "d" son días, "% en vol." es el porcentaje en volumen, "% en p." es el porcentaje en peso y "M" es molar, es decir la concentración expresada en moles/l.

15 Como fase estacionaria de la cromatografía de columna se emplea gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt. Los análisis por cromatografía de capa fina se realizan en placa ya preparadas de CCF, gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezcla de los eluyentes empleados para los análisis cromatográficos se indican siempre en volumen/volumen.

20 RMN-H¹: en aparato Varian Mercury 400BB, 400 MHz o Varian Mercury 300 BB, 300 MHz;
 RMN-C¹³: en aparato Varian Mercury 400BB, 100 MHz o Varian Mercury 300 BB, 75 MHz;
 patrón interno: TMS, desplazamientos químicos en ppm; br: señal ancha
 RMN-F¹⁹: en aparato Varian Mercury 400BB, 376,8 MHz
 patrón interno: CFCl₃

LC-EM: Agilent LC-MS 1200 Rapid Resolution con MSD6140

25 gradiente: tiempo 0 min: 95% de agua (+ 1% de ácido fórmico) / 5% metanol (+ 1% de ácido fórmico) → tiempo 5,4 min: 0% de agua / 100% de metanol (+ 1% de ácido fórmico)
 temperatura de la columna: 50°C; volumen a inyectar: 5 µl; caudal = 0,8 ml/min; tensión de fragmentador: 100 V [pos/neg]; detector: MM-ES + APCI + DAD (254 nm); columna: SB-C18, 2,1 mm×30 mm, 3,5 micras.

| método nº | duración [min] | caudal [ml/min] |
|--------------|-------------------|--------------------|
| 1 | 7 | 0,8 |
| 7 | 7,5 | 0,8 |
| 8 | 7 | 0,8 |

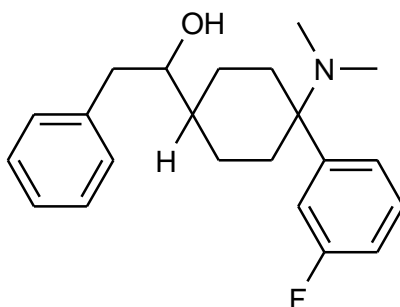
Continuación de la tabla de métodos LC/EM

| método nº | gradiente | temp. columna [°C] | longitud de onda [nm] | esca- neo UV | intervalo peso molec. | pos / neg | fragem- tación [V] |
|--------------|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|-----------------------|
| 1 | 5-100 | 30 | 254 | * | 100-800 | * / * | 50 |
| 7 | 5-100 | 50 | 254 | * | 100-600 | * / * | 100 |
| 8 | 5-100 | 80 | 254 | * | 80-800 | * / * | 100 |

30

Ejemplo 1

1-(4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)-2-feniletanol



Paso 1: 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído

5 En atmósfera de argón se trata una suspensión de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (2,18 g, 6,36 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) con una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (254 mg, 6,36 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añade por goteo durante 30 min una solución de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (1,0 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Enfriando con hielo se añade ácido clorhídrico 2M (25 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Después se extrae la mezcla con acetato de etilo (5x20 ml) y dietil éter (3x20 ml). Se ajusta a 11 el pH de la fase acuosa con hidróxido sódico 4M y se extrae con acetato de etilo (4x20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos de la solución básica, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 1,49 g (>100%), aceite marrón.

10 RMN-H1 (DMSO-d6) = Es una mezcla de diastereoisómeros. Se identifican todas las señales características.

Paso 2: 1-(4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)-2-feniletanol

15 Enfriando con hielo, a una solución de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (1,49 g, 5,97 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añade por goteo una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano (6,00 ml, 12 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 d, después enfriando con hielo se trata con una disolución saturada de cloruro amónico (30 ml). Se elimina el tetrahidrofurano con vacío y se ajusta el residuo a pH 8 con hidróxido sódico 4M. Se extrae la suspensión acuosa con dietil éter (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (2,18 g) por cromatografía flash con diclorometano/metanol [95:5 + 1% de NH₃ (al 32% en H₂O)]. Se purifica de nuevo el diastereoisómero polar contaminado (500 mg) por cromatografía flash con diclorometano/metanol [95:5 + 1% de NH₃ (al 32% en H₂O)]. Rendimiento: 125 mg (6%), sólido blanco. Punto de fusión: 170°C.

20 RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 0,56–1,10 (m, 2H); 1,20–1,60 (m, 4H); 1,74 (ancha d, 1H, J = 13,0 Hz); 1,91 (s, 6H); 2,46 (m, 1H, solapada con la señal del DMSO); 2,56–2,70 (m, 3H); 3,27 (m, 1H); 4,23 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,02–7,25 (m, 8H); 7,41 (dd, 1H, J = 7,9 y 14,5 Hz).

25 RMN-C¹³ (DMSO-d₆) = 23,2; 25,8; 32,4; 32,7; 37,9; 40,7; 42,8; 61,0; 74,5; 112,8 (d, J = 21 Hz); 114,6 (d, J = 21 Hz); 123,9; 125,3; 127,8; 129,2; 140,2; 162,2 (d, J = 242 Hz).

Ejemplo 2

1-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-2-feniletanol

30 Sustituyendo la 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona por 4-butil-4-dimetilaminociclohexanona en el paso 1 del ejemplo 1 y posterior reacción similar a la del paso 2 se obtiene el compuesto del ejemplo 2.

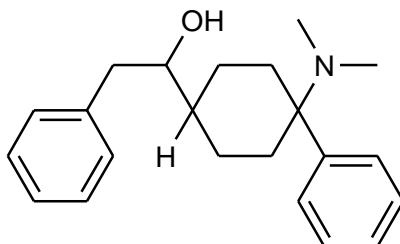
RMN-H¹ (CDCl₃) = 0,90 (3H, t, J = 7,1 Hz); 1,14–1,49 (9H, m); 1,56–1,82 (6H, m); 2,28 (6H, s); 2,63 (1H, dd, J = 8,9, 13,6 Hz); 2,88 (1H, dd, J = 4,7, 13,6 Hz); 3,66 (1H, m); 7,16–7,22 (3H, m); 7,27–7,29 (2H, m). No se logra identificar el protón del OH.

35 RMN-C¹³ (CDCl₃) = 14,0; 21,8; 23,5; 23,7 (2C); 26,7 (2C); 31,1; 31,7; 31,8; 37,0 (2C); 41,0; 42,3; 76,4; 126,0; 128,3 (2C); 129,3 (2C); 139,3.

LC-EM (método 8): [M+H]⁺: m/z = 304,3, R_t = 2,4 min.

Ejemplo 3 y ejemplo 4

40 (1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol, clorhidrato, diastereómero apolar) y (1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol, diastereómero polar)



Sustituyendo el 4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)ciclohexanocarbaldehído por 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbaldehído en el paso 2 del ejemplo 1 se obtienen de modo similar los compuestos de los ejemplos 3 y 4:

1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol (diastereoisómero apolar)

Rendimiento: 170 mg (16%), aceite amarillento.

- 5 RMN- H^1 ($CDCl_3$) = 1,35–1,90 (m, 6H); 2,05 (s, 6H); 2,58–2,72 (m, 3H); 2,94–3,06 (m, 1H); 3,42–3,50 (m, 1H); 3,72 (ancha s, 1H); 4,20–4,23 (m, 1H); 7,02–7,95 (m, 10H).

1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol, diastereoisómero polar

Rendimiento: 142 mg (14%), sólido blanco. Punto de fusión: 161–166°C.

- 10 RMN- H^1 ($CDCl_3$) = 0,99–1,16 (m, 2H); 1,46–1,78 (m, 5H); 1,89–1,98 (m, 1H); 2,07 (s, 6H); 2,49 (dd, 1H, J = 9,5 y 13,5 Hz); 2,76 (ancha d, 1H, J = 12,5 Hz); 2,80 (dd, 1H, J = 13,7, 3,2 Hz); 3,40 (ddd, 1H, J = 9,6, 6,4, 3,3 Hz); 7,11–7,43 (m, 10H).

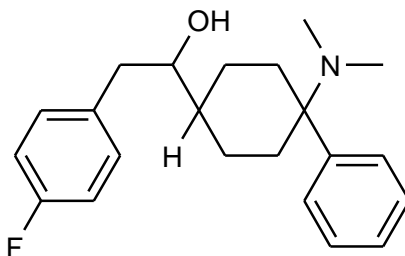
Etapa 2: 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol, clorhidrato, diastereómero apolar

Al 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol (diastereoisómero apolar, 140 mg, 0,41 mmol) se le añade una solución 7,5M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (25 ml). Se decanta la solución sobrenadante, se seca el precipitado en un desecador de hidróxido potásico con vacío. Rendimiento: 80 mg (51%), sólido blanco. Punto de fusión: 235°C.

- 15 RMN- H^1 ($DMSO-d_6$) = 1,29–1,44 (m, 3H); 1,76–1,90 (m, 1H); 1,92–2,04 (m, 1H); 2,24–2,38 (m, 2H); 2,43 (t, 6H, J = 5,3 Hz); 2,45–2,58 (m, 3H, parcialmente solapada con la señal del DMSO); 2,90 (dd, 1H, J = 3,1 y 13,7 Hz); 3,80–3,88 (m, 1H); 4,44 (s, 1H); 7,13–7,19 (m, 1H); 7,22–7,29 (m, 4H); 7,47–7,55 (m, 3H); 7,66–7,71 (m, 2H); 10,48 (s, 1H).

Ejemplo 5

- 20 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-(4-fluorfenil)etanol

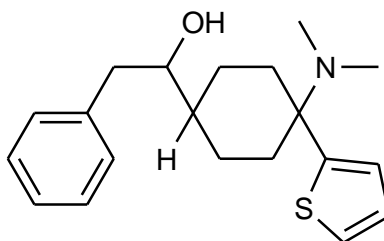


Por sustitución del cloruro de bencilmagnesio por cloruro de 4-fluorobencilmagnesio en el paso 1 de los ejemplos 3 y 4, se obtiene de modo similar el compuesto del ejemplo 5. Punto de fusión: 75°C.

- 25 RMN- H^1 ($CDCl_3$) = 1,32–1,56 (m, 3H); 1,58–1,84 (m, 6H); 2,05 (s, 6H); 2,66 (m, 2H); 2,95 (d, 1H, J = 13,8 Hz); 3,68 (m, 1H); 6,96–7,05 (m, 2H); 7,18–7,40 (m, 7H).
 RMN- C^{13} ($DMSO-d_6$) = 23,1; 24,1; 32,8; 32,9; 37,8; 40,3; 42,5; 58,9; 76,4; 115,2 (d, J = 21 Hz); 126,4; 126,6; 127,2; 130,7 (d, J = 8 Hz); 134,9; 139,6; 161,6 (d, J = 244 Hz). LC-EM (método 8): $[M+H]^+$: m/z = 342,3, Rt = 2,4 min.

Ejemplo 6 y ejemplo 7

- 30 1-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)-2-feniletanol (diastereómero polar) y 1-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)-2-feniletanol (diastereómero apolar)



Paso 1: 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-il)-2-feniletanol

- 35 Enfriando con hielo se trata por goteo una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (4,42 g, 25,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) con una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio (26 ml, 52 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Enfriando con hielo se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de cloruro amónico (10 ml) y agua (10 ml). Se evapora el disolvente con vacío. Se extrae el residuo con dietil éter (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 2,23 g (32%), sólido blanco. Punto de fusión: 86°C.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 1,15–1,85 (m, 9H); 2,54 (dd, 1H, J = 13,6, 8,4 Hz); 2,72 (dd, 1H, J = 13,6, 4,2 Hz); 3,45 (m, 1H); 3,83 (s, 4H); 4,38 (d, 1H; J = 6,0 Hz); 7,10–7,30 (m, 5H).

En partidas similares con 3-48,11 mmol empleando 2-4 equivalentes molares de cloruro de bencilmagnesio se obtienen rendimientos de 26-47%.

5 Paso 2: 4-(1-hidroxi-2-feniletil)ciclohexanona

A una solución de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-feniletanol (2,98 g, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade ácido clorhídrico 2M (30 ml). Se agita la solución a 50°C durante una noche. Se basifica la mezcla con hidróxido sódico 4M, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 2,52 g (100%), aceite incoloro.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 1,40–1,80 (m, 3H); 1,90 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 2,14–2,42 (m, 4H); 2,61 (dd, 1H, J = 8,2 y 13,6 Hz); 2,76 (dd, 1H, J = 4,6 y 13,6 Hz); 3,59 (m, 1H); 4,57 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 7,13–7,32 (m, 5H).

Paso 3: 4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclohexanona

Se trata una solución de la 4-(1-hidroxi-2-feniletil)ciclohexanona (2,52 g, 11,5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) con etil vinil éter (998 mg, 1,32 ml, 13,8 mmol) y tosilato de piridinio (44 mg, 0,17 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla con diclorometano (20 ml) y se lava con agua, una disolución de bicarbonato sódico del 5% y una disolución de cloruro sódico (50 ml de cada una de ellas). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 2,93 g, aceite de color anaranjado.

15

RMN-H¹ (DMSO-d₆): El espectro contiene todas las señales esperadas.

Es una mezcla de dos diastereoisómeros.

20 Paso 4: 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclohexanocarbonitrilo

Enfriando con hielo se trata una mezcla de ácido clorhídrico 4M (2,61 ml) y metanol (1,56 ml) con una solución acuosa de dimetilamina al 40% (6,05 ml 47,9 mmol). A esta mezcla se le añade una solución de 4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclohexanona (2,91 g, 10,0 mmol) en metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (3 ml). Después se añade a la mezcla cianuro potásico (1,56 g, 24,1 mmol), se agita a temperatura ambiente durante una noche, se trata con agua (150 ml) y se extrae con dietil éter (4x50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con agua (30 ml). Se seca de nuevo la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Rendimiento: 3,18 g, aceite de color anaranjado.

25

RMN-H¹ (DMSO-d₆) = El espectro contiene todas las señales esperadas. Es una mezcla de diastereoisómeros.

30 Paso 5: {4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]-1-tiofen-2-il-ciclohexil}dimetilamina

A una solución de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclohexano-carbonitrilo (1,06 g, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade por goteo enfriando con hielo y en atmósfera de argón una solución 1M de bromuro de 2-tienilmagnesio en tetrahidrofurano (9,25 ml, 9,25 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h y después se trata con agua y una disolución saturada de cloruro amónico (10 ml de cada una de ellas). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dietil éter (3x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 1,12 g, aceite amarillento.

35

RMN-H¹ (DMSO-d₆): El espectro contiene todas las señales esperadas. Es una mezcla de diastereoisómeros.

Paso 6: 1-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-il-ciclohexil)-2-feniletanol

A una solución de {4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]-1-tiofen-2-il-ciclohexil}dimetilamina (1,10 g, 2,73 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después se basifica con hidróxido sódico 4M y se extrae con diclorometano (4x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (956 mg) por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (3:2) y después con metanol. Se recogen las dos fracciones de producto resultantes en cada caso en dietil éter y se tratan con ácido clorhídrico 2M (20 ml). Se separan las fases. Se extraen las fases acuosas ácidas con dietil éter (3x10 ml) y se basifican con hidróxido sódico 4M. Se extraen las fases acuosas con diclorometano (4x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.

40

Diastereoisómero polar: Rendimiento: 466 mg (46% referido al compuesto empleado en el paso 2), sólido de color beige. Punto de fusión: 85°C.

45

RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 1,22–1,75 (m, 7H); 2,01 (s, 6H); 2,40–2,46 (m, 2H); 2,55 (dd, 1H, J = 13,6 y 8,6 Hz); 2,75 (dd, 1H, J = 13,6 y 4,0 Hz); 3,45 (m, 1H); 4,35 (d, 1H, J = 6,1 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,5 y 5,1 Hz); 7,14–7,30 (m, 5H); 7,37 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

50 RMN-C¹³ (DMSO-d₆) = 22,1; 23,9; 35,1; 35,3; 37,5; 40,6; 42,8; 58,1; 75,1; 122,8; 123,5; 125,3; 126,0; 127,7; 129,3; 140,4; 145,2.

LC-EM (método 7): [M+H]⁺: m/z = 330,3, Rt = 2,8 min.

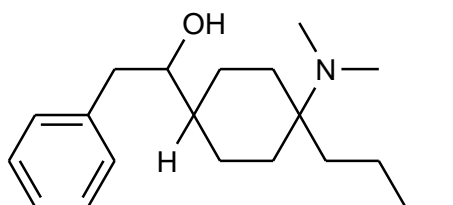
Diastereoisómero no polar Rendimiento: 16 mg (1% referido al compuesto empleado en el paso 2), aceite amarillo.

RMN-H¹ (CDCl₃) = 1,43–1,82 (m, 8H); 2,12 (s, 6H); 2,51 (d, 2H, J = 13,8 Hz); 2,63 (dd, 1H, J = 9,5 y 13,6 Hz); 2,97 (dd, 1H, J = 3,4 y 13,6 Hz); 3,70 (m, 1H); 6,87 (dd, 1H, J = 1,1 y 3,4 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,20–7,27 (m, 4H); 7,30–7,36 (m, 2H).

LC-EM (método 1): [M+H]⁺: m/z = 330,3, Rt = 3,3 min.

Ejemplo 8

1-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-2-feniletanol



10 Por un método similar al descrito en los ejemplos 6 y 7, empleando el compuesto del paso 4 y reemplazando el bromuro de tienilmagnesio por bromuro de butilmagnesio en el paso 5 se obtiene el compuesto del ejemplo 8.

Paso 5: {1-butil-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclohexil}dimetilamina

En atmósfera de argón y enfriando con hielo, a una solución de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]-ciclohexanocarbonitrilo (1,06 g, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade por goteo una solución 2M de cloruro de n-butilmagnesio en tetrahidrofurano (4,62 ml, 9,25 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h y después se le añaden agua y una disolución saturada de cloruro amónico (10 ml de cada una). Se separan las fases y se extrae la acuosa con dietil éter (3x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 1,12 g, aceite amarillento.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) = El espectro contiene todas las señales esperadas.

Es una mezcla de diastereoisómeros.

Paso 6: 1-(4-butil-4-dimetilaminociclohexil)-2-feniletanol

A una solución de {1-butil-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]ciclohexil}dimetilamina (1,09 g, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añade ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 d. Se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se extrae la solución acuosa ácida con dietil éter (3x10 ml) y después se basicifica con hidróxido sódico 4M. Se extrae la solución acuosa básica con diclorometano (4x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (646 mg) por cromatografía flash con diclorometano/metanol (9:1 → 8:2 → 0:1). Se obtiene el producto en forma de clorhidrato. Se recoge el diclorometano y se lava la suspensión con una disolución saturada de carbonato potásico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Rendimiento: 306 mg (35% referido al compuesto del paso 2), aceite amarillento.

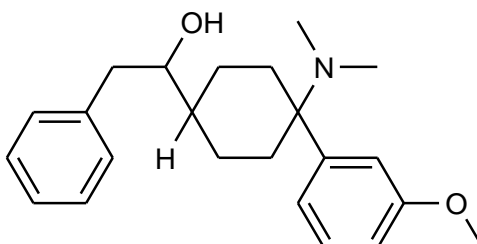
RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 0,86 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,45–1,58 (m, 13H); 1,66–1,75 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,52 (dd, 1H, J = 8,5 y 13,3 Hz, solapada parcialmente con la señal del DMSO); 2,72 (dd, 1H, J = 4,1 y 13,6 Hz); 3,38 (m, 1H); 4,26 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,10–7,30 (m, 5H).

RMN-C¹³ (DMSO-d₆) = 13,9; 21,6; 23,4; 23,5; 26,4; 30,8; 32,0; 32,1; 36,8; 40,6; 43,0; 55,5; 75,3; 125,4; 127,8; 129,1; 140,3.

LC-EM (método 7): [M+H]⁺: m/z = 304,5, Rt = 2,9 min.

Ejemplo 9

1-[4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-feniletanol



De modo similar al descrito en los ejemplos 6 y 7, empleando el compuesto del paso 4 y reemplazando el bromuro de tienilmagnesio por bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en el paso 5 se obtiene el compuesto del ejemplo 9.

Paso 5: [4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexil]dimetilamina

5 En atmósfera de argón y enfriando con hielo, a una solución de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-feniletil]-ciclohexanocarbonitrilo (1,06 g, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade por goteo una solución 1M de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano (9,25 ml, 9,25 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h y después se trata con agua y una disolución saturada de cloruro amónico (10 ml de cada una). Se separan las fases y se extrae la acuosa con dietil éter (3x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 1,56 g, aceite amarillento.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆) = El espectro contiene todas las señales esperadas. Es una mezcla de diastereoisómeros.

Paso 6: 1-[4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-feniletanol

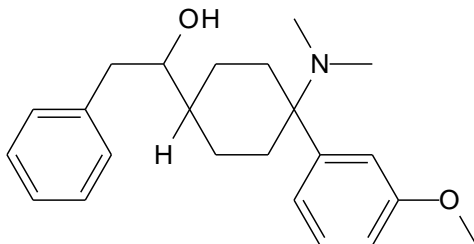
15 A una solución de WW561 (1,54 g, 3,61 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añade ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 d. Se elimina el tetrahidrofurano con vacío, se extrae la solución acuosa ácida con dietil éter (3x10 ml) y después se basifica con hidróxido sódico 4M. Se extrae la solución acuosa básica con diclorometano (4x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (670 mg) por cromatografía flash con ciclohexano/ acetato de etilo (3:2) → diclorometano/metanol (9:1). Rendimiento: 163 mg (15% referido al compuesto del paso 3), sólido blanco. Punto de fusión: 75°C.

20 RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 1,15–1,52 (m, 7H); 1,95 (s, 6H); 2,52–2,68 (m, 3H); 2,77 (dd, 1H, J = 3,7 y 13,6 Hz); 3,45 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,33 (d, 1H, J = 6,1 Hz); 6,78–6,84 (m, 2H); 6,89 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,11–7,30 (m, 6H).
RMN-C13 (DMSO-d₆) = 22,2; 24,2; 32,8; 32,9; 37,6; 40,5; 42,9; 58,2; 75,0; 110,9; 112,9; 118,8; 125,3; 127,7; 127,9; 129,3; 140,5; 141,5; 158,6.

25 Se purifica de nuevo otra fracción del producto contaminado (350 mg) por cromatografía flash con diclorometano/metanol (95:5), con lo cual se obtienen otros 90 mg de 1-[4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-feniletanol (8% referido al compuesto del paso 3), sólido blanco. Punto de fusión: 72°C.

Ejemplo 10

1-[4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-feniletanol



30 Paso 1: 4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexanocarbonitrilo

35 Se enfría a -30°C una solución de 4-(dimetilamino)-4-(3-metoxifenil)ciclohexanona (2,47 g, 10 mmol) y isocianuro de tosilmetil (2,54 g, 13 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (40 ml) y etanol anhidro (2 ml). Después se le añade por goteo una solución de tert-butilato potásico (2,70 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) de tal manera que la temperatura interior no supere los 5°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 1 h, a temperatura ambiente durante 24 h y después a reflujo durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra. Se lava la torta del filtro con 1,2-dimetoxietano. Se concentra con vacío el líquido filtrado, se recoge el residuo con dietil éter y se lava la solución con agua (3 × 20 ml) y una disolución saturada de cloruro sódico (20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,76 g) por cromatografía flash con acetato de etilo y después con acetato de etilo/metanol (9:1→8:2).

40 Diastereoisómero apolar Rendimiento: 401 mg (15%), aceite amarillento.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) = 1,60–1,90 (m, 6H); 1,94 (s, 6H); 2,22–2,34 (m, 2H); 2,81 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 6,78–6,90 (m, 3H); 7,27 (t, 1H, J = 7,9 Hz).

RMN-C13 (DMSO-d₆) = 24,7; 26,3; 30,5; 37,4; 54,9; 58,7; 111,3; 113,2; 119,3; 122,9; 128,4; 139,2; 158,8.

LC-EM (método 8): [M+H]⁺: m/z = 259,3, Rt = 0,9 min.

Diastereoisómero polar: Rendimiento: 505 mg (19%), aceite amarillento.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) = 1,33–1,52 (m, 2H); 1,92 (s, 6H); 1,93–2,18 (m, 6H); 2,92 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 6,80–6,94 (m, 3H); 7,30 (t, 1H, J = 7,9 Hz).

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) = 24,9; 26,4; 30,3; 37,7; 54,8; 59,2; 111,4; 113,6; 119,4; 122,8; 128,4; 138,7; 158,8.

5 LC-EM (método 8): [M+H] $^+$: m/z = 259,2, Rt = 1,0 min.

Paso 2: 1-[4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-feniletanona

10 Enfriando con hielo, a una solución del diastereoisómero polar (240 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añade una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano (1,4 ml, 2,8 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 d. Se trata la mezcla reaccionante con una disolución saturada de cloruro amónico (8 ml) y agua (5 ml). Se elimina el disolvente con vacío y se extrae la suspensión acuosa con dietil éter (3x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash con diclorometano/metanol (95:5). Rendimiento: 120 mg (36%), aceite amarillento.

RMN- ^1H (CDCl_3) = 1,33–1,46 (m, 2H); 1,72 (t, 2H, J = 14,5 Hz); 1,87 (d, 2H, J = 11,1 Hz); 2,13 (s, 6H); 2,56 (m, 1H); 2,70 (d, 2H, J = 12,5 Hz); 3,69 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 6,82–6,94 (m, 4H); 7,16 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 7,22–7,38 (m, 4H).

15 Paso 3: 1-[4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]-2-feniletanol

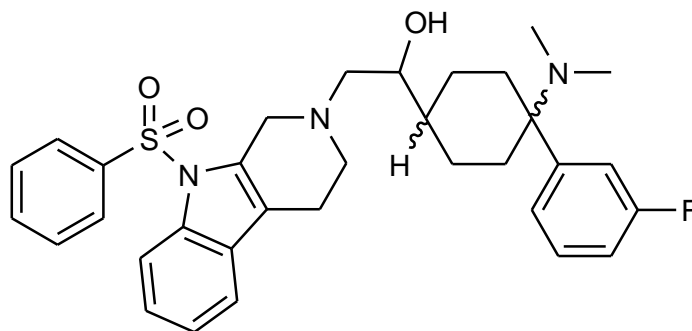
20 Se trata a 0°C una solución del producto del paso 2 (112 mg, 0,3 mmol) en metanol anhidro (5 ml) con borhidruro sódico (24 mg, 0,6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade más borhidruro sódico (12 mg, 0,3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h más. A la mezcla se le añade agua (20 ml). Se elimina el disolvente con vacío y se extrae la suspensión acuosa con acetato de etilo (3x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (76 mg) por cromatografía flash (10 g, 20 x 1,1 cm) con diclorometano/metanol [(95:5) +1% de una disolución de amoníaco (al 30% en H_2O)]. Rendimiento: 57 mg (50%), sólido amarillento. Punto de fusión: 120°C.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) = 0,84–1,12 (m, 2H); 1,18–1,58 (m, 6H); 1,72 (d, 1H, J = 12,5 Hz); 1,91 (s, 6H); 2,40–2,50 (m, 1H); 2,54–2,70 (m, 2H); 3,26 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,20 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,79–6,92 (m, 3H); 7,10–7,33 (m, 6H).

25 RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) = 23,5; 25,9; 32,5; 32,7; 37,9; 40,7; 42,9; 61,1; 74,6; 110,7; 114,4; 120,3; 125,3; 127,8; 128,4; 129,1; 138,4; 140,1; 158,9.

Ejemplo 11

1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)-2-(5-(fenilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)etanol



30 Paso 1: 1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-carboxilato de bencilo

35 Enfriando con hielo, a una suspensión de 2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (4,43 g, 25,7 mmol) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (266 mg) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añade una solución de N-(benciloxicarbonilo)-succinimida (9,61 g, 38,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 16 h y después se elimina el tetrahidrofurano con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lava con agua (2x20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto (11,0 g) por cromatografía flash con ciclohexano/ acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 6,64 g (84%), sólido blanco.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) = 2,71 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,76 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 4,64 (ancha s, 2H); 5,14 (s, 2H); 6,96 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,1 y 1,1 Hz); 7,04 (ddd, 1H, J = 8,2, 7,1 y 1,2 Hz); 7,25–7,44 (m, 7H); 10,78 y 10,84 (2 s, 1H).

40 Paso 2: 9-bencenosulfonil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolina-2-carboxilato de bencilo

A una solución del producto del paso 1 (6,61 g, 21,6 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) se le añade hidróxido sódico en polvo (1,73 g, 43,3 mmol) e hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (111 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Enfriando con hielo, a esta suspensión se le añade el cloruro de bencenosulfonilo (4,21 g, 3,07

ml, 23,8 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y después se trata con agua y diclorometano (50 ml de cada uno). Se separa la fase orgánica y se lava con una disolución de cloruro sódico (40 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (4:2). Rendimiento: 5,66 g (58%), sólido blanco. Punto de fusión: 153°C.

5 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 2,67 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 3,73 (t, 2H, J = 4,7 Hz); 4,97 (ancha s, 2H); 5,16 (s, 2H); 7,26 (dt, 1H, J = 7,4 y 1,0 Hz); 7,31–7,94 (m, 12H); 8,01 (ancha d, J = 8,1 Hz).

Paso 3: 9-bencenosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

10 A una suspensión del producto del paso 2 (4,14 g, 9,27 mmol) en acético glacial (20,7 ml) se le añade bromuro de hidrógeno del 33% en acético glacial (20,7 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre dietil éter (500 ml). Se filtra con succión el bromhidrato precipitado, se lava con dietil éter y se seca en un desecador con hidróxido potásico. Se trata la sal (3,60 g) con una disolución saturada de carbonato potásico (100 ml) y se extrae la mezcla resultante con diclorometano (3x25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 2,51 g (86%), sólido blanco. Punto de fusión: 190–195°C.

15 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 2,53 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 2,91 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 4,11 (s, 2H); 7,20–7,33 (m, 2H); 7,40–7,43 (m, 1H); 7,52–7,60 (m, 2H); 7,62–7,70 (m, 1H); 7,84–7,90 (m, 2H); 7,96–8,04 (m, 1H).

Paso 4: 2-(9-bencenosulfonil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-il)-1-(1,4-dioxaspiro-4.5]dec-8-il)etanol

20 Se trata una solución del producto del paso 3 (2,51 g, 8,05 mmol) y 8-oxiranil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,34 g, 7,30 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) con trifluormetansulfonato cálcico (1,22 g, 3,60 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Se elimina el tetrahidrofurano con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano (40 ml) y se lava con una disolución de carbonato potásico del 25% (2x25 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto (4,31 g) por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (1:2). Rendimiento: 2,33 g (64%), sólido blanco. Punto de fusión: 158°C.

25 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,22–1,48 (m, 5H); 1,57 (s, 1H); 1,62–1,78 (m, 3H); 2,48–2,68 (m, 4H); 2,72–2,90 (m, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,83 (s, 4H); 3,95 (d, 1H, J = 17,0 Hz); 4,03 (d, 1H, J = 17,0 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,25 (dt, 1H, J = 7,3 y 1,2 Hz); 7,31 (ddd, 1H, J = 8,4, 7,3 y 1,5 Hz); 7,40–7,45 (m, 1H); 7,51–7,60 (m, 2H); 7,64–7,71 (m, 1H); 7,82–7,89 (m, 2H); 7,99–8,03 (m, 1H).

Paso 5: 4-[2-(9-bencenosulfonil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-il)-1-hidroxietil]-ciclohexanona

30 Se trata una solución del producto del paso 4 (748 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) con ácido clorhídrico 2M (30 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se basicifica la mezcla con hidróxido sódico 4M y se extrae con acetato de etilo (3x35 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 658 mg (96%), sólido de color beige. Punto de fusión: 174°C.

35 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,40–1,64 (m, 2H); 1,76–1,98 (m, 2H); 2,02 (m, 1H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,27–2,45 (m, 2H); 2,54–2,70 (m, 4H); 2,77–2,93 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,98 (d, 1H, J = 17,0 Hz); 4,06 (d, 1H, J = 17,0 Hz); 4,56 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,25 (dt, 1H, J = 7,3 y 1,1 Hz); 7,32 (ddd, 1H, J = 8,6, 7,3 y 1,4 Hz); 7,44 (m, 1H); 7,52–7,60 (m, 2H); 7,67 (m, 1H); 7,83–7,89 (m, 2H); 8,02 (ancha d, 1H, J = 7,8 Hz).

LC-EM (método 7): [M+H]⁺: m/z = 453,2, Rt = 2,7 min.

Paso 6: 4-[2-(9-bencenosulfonil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-il)-1-(tert-butildimetilsilanilo)etil]-ciclohexanona

40 Se agita a temperatura ambiente durante 48 h una solución del producto del paso 6 (553 mg, 1,22 mmol), imidazol (250 mg, 3,66 mmol) y tert-butildimetilclorosilano (275 mg, 1,83 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se trata el residuo con una disolución de carbonato potásico del 25% (30 ml) y se extrae con diclorometano (3x35 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,3 g) por cromatografía flash (85 g, 20x3,8 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (2:1). Rendimiento: 588 mg (85%), sólido blanco. Punto de fusión: 150–152°C.

45 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,44–1,66 (m, 2H); 1,86–2,06 (m, 3H); 2,14–2,25 (m, 2H); 2,28–2,47 (m, 2H); 2,55–2,70 (m, 4H); 2,71–2,92 (m, 2H); 3,83 (m, 1H); 3,89 (d, 1H, J = 16,8 Hz); 4,00 (d, 1H, J = 16,8 Hz); 7,26 (dt, 1H, J = 7,3 y 1,2 Hz); 7,32 (ddd, 1H, 8,6, 7,3 y 1,4 Hz); 7,42–7,48 (m, 1H); 7,52–7,60 (m, 2H); 7,64–7,72 (m, 1H); 7,80–7,88 (m, 2H); 8,00–8,06 (m, 1H).

Paso 7: 4-[2-(9-bencenosulfonil-1,3,4,9-tetrahidro- β -carbolin-2-il)-1-(tert-butildimetilsilanilo)etil]-1-dimetilamino-ciclohexanocarbonitrilo

50 Enfriando con hielo se trata una mezcla de ácido clorhídrico 4M (256 μ l) y metanol (153 μ l) con una solución acuosa de dimetilamina del 40% (596 μ l, 4,73 mmol). A la mezcla se le añade una solución del producto del paso 6 (557 mg, 0,98 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml). Después se añaden cianuro potásico (153 mg, 2,36 mmol) y agua (2 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante una noche y después se diluye con agua (20 ml). Se extrae

la con dietil éter (5 × 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 609 mg (100%), aceite amarillento. Es una mezcla de diastereoisómeros.

RMN- H^1 (DMSO- d_6): El espectro contiene todas las señales esperadas.

Paso 8: [4-[2-(9-bencenosulfonil-1,3,4,9-tetrahydro- β -carbolin-2-il)-1-(tert-butildimetilsilanilo)etil]-1-(3-fluorofenil)-ciclohexil]dimetilamina

5 En atmósfera de argón y enfriando con hielo se trata una solución del producto del paso 7 (521 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) con una solución 1M de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (2,5 ml, 2,5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 d. Después se trata la mezcla reaccionante con una disolución saturada de cloruro amónico y agua (10 ml de cada una) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dietil éter (2x30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo (491 mg) por cromatografía flash con ciclohexano /acetato de etilo (4:1), con lo cual se obtiene el producto todavía contaminado con 3-fluorofenol (211 mg). Se purifica este de nuevo por cromatografía flash con ciclohexano/metil tert-butil éter (4:1). Rendimiento: 149 mg (25%), sólido blanco.

15 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 0,01 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,15–1,80 (m, 7H); 1,92 (s, 6H); 2,56–2,56 (m, 6H); 2,56–2,95 (m, 2H); 3,65–3,73 (m, 1H); 3,86 (d, 1H, J = 16,9 Hz); 3,99 (d, 1H, J = 17,0 Hz); 7,00–7,15 (m, 2H); 7,20–7,45 (m, 5H); 7,50–7,59 (m, 2H); 7,62–7,70 (m, 1H); 7,80–7,87 (m, 2H); 8,01 (d, 1H, J = 8,2 Hz).

20 RMN- C^{13} (DMSO- d_6) = -5,1; -4,9; -4,0; -3,8; 17,9; 20,5; 24,1; 25,8; 25,9; 32,6; 32,7; 37,4; 49,7; 51,6; 58,3; 61,3; 71,3; 74,1; 111,6 (d, J = 22 Hz); 112,6 (d, J = 21 Hz); 113,1; 113,7; 117,1; 118,6; 120,7 (ancha); 122,4; 122,5; 123,6; 124,4; 126,0; 128,8 (d, J = 8 Hz); 129,3; 129,8; 132,9; 134,5; 135,3; 137,4; 143,1 (d, J = 6 Hz); 161,9 (d, J = 242 Hz).

LC/EM (método 8): [M+H] $^+$: m/z = 691,4, Rt = 4,2 min.

Paso 9: 2-(9-bencenosulfonil-1,3,4,9-tetrahydro- β -carbolin-2-il)-1-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]etanol

25 Se trata una solución del producto del paso 8 (176 mg, 0,255 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) con ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 d. Después se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 15 h y después a temperatura ambiente durante 16 h más. Se basifica la mezcla con hidróxido sódico 2M (30 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dietil éter (3x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (151 mg) por cromatografía flash con diclorometano/metanol (97:3). Rendimiento: 35 mg (22%), aceite incoloro.

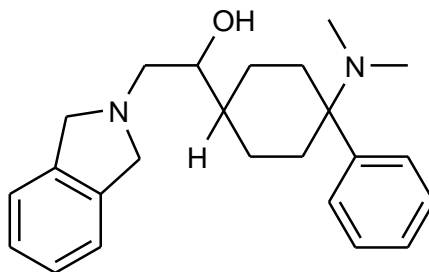
30 RMN- H^1 (CDCl $_3$) = 1,35–1,78 (m, 7H); 1,85 (ancha d, 1H, J = 12,4 Hz); 2,04 (s, 6H); 2,48–2,66 (m, 3H); 2,50–2,86 (m, 4H); 3,05 (m, 1H); 3,65 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 4,02 (d, 1H, J = 16,4 Hz); 4,13 (d, 1H, J = 16,4 Hz); 6,95 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,01 (dd, 1H, J = 11,5 y 1,4 Hz); 7,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,20–7,46 (m, 6H); 7,52 (m, 1H); 7,77 (m, 2H); 8,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

35 RMN- C^{13} (CDCl $_3$) = 20,8; 23,2; 23,8; 32,9; 37,6; 41,9; 49,5; 51,3; 58,7; 60,3; 70,1; 113,1 (d, J = 20 Hz); 113,6 (d, J = 21 Hz); 114,2; 117,3; 118,2; 122,4; 123,6; 124,3; 126,2; 128,5 (d, J = 8 Hz); 129,3; 129,6; 132,6; 133,6; 136,1; 138,7; 143,0 (ancha); 162 (d, J = 245 Hz).

LC-EM (método 7): [M+H] $^+$: m/z = 576,3, Rt = 2,4 min.

Ejemplo 12

2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)etanol



Paso 1: 2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)etanol

40 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución del 8-oxiranil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,41 g, 7,66 mmol), isoindolina (1,00 g, 8,43 mmol) y trifluorometansulfonato cálcico (1,29 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml). Se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lava la solución con una disolución de carbonato potásico del 25% (3x50 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x40 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 2,04 g (88%), sólido de color beige.

45

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,24–1,48 (m, 5H); 1,59 (ancha s, 1H); 1,64–1,74 (m, 3H); 2,56 (dd, 1H, J = 7,4, 12,2 Hz); 2,70 (dd, 1H, J = 4,7, 12,2 Hz); (m, 2H); 3,44 (m, 1H); 3,83 (s, 4H); 3,83–3,94 (m, 4H); 4,30 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,15–7,26 (m, 4 H).

Paso 2: 4-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]ciclohexanona

- 5 Se trata una solución de 2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)etanol (2,05 g, 6,74 mmol) en acetona (60 ml) con ácido clorhídrico 2M (19 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se basifica el residuo con hidróxido sódico 2M y se extrae la solución con diclorometano (3x40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,67 g) por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 1,12 g (64%), sólido de color beige. Punto de fusión: 136°C.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,40–1,68 (m, 2H); 1,82–2,10 (m, 3H); 2,14–2,24 (m, 2H); 2,28–2,46 (m, 2H); 2,70 (dd, 1H, J = 7,1, 12,3 Hz); 2,77 (dd, 1H, J = 5,2 Hz); 3,58 (m, 1H); 3,85–3,97 (m, 4H); 4,54 (ancha s, 1H); 7,15–7,25 (m, 4H).

Paso 3: 4-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]-1-dimetilaminociclohexano-carbonitrilo

- 15 A una solución enfriada a 0°C de ácido clorhídrico 4M (706 μ l) en metanol (785 μ l) se le añade una solución acuosa de dimetilamina del 40% (1,72 ml, 12,5 mmol). Después se añade una solución de 4-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]ciclohexanona (732 mg, 2,82 mmol) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (6 ml). A continuación se trata la mezcla con cianuro potásico (445 mg, 6,67 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua (80 ml) y se extrae con dietil éter (3x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 672 mg (76%), sólido blanco.

- 20 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,20–1,50 (m, 7H); 1,60–1,90 (m, 2H); 2,22 y 2,33 (2 s, 6H); 2,63–2,75 (m, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,82–3,94 (m, 4H); 4,36 y 4,45 (2 d, 1H, J = en cada caso 4,7 Hz); 7,15–7,24 (m, 4H).
Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros en una proporción aprox. de 4,5:1.

Paso 4: 2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)etanol

- 25 Enfriando con hielo, a una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (4,25 ml, 8,49 mmol) se le añade por goteo una solución de 4-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1-hidroxietil]-1-dimetilaminociclohexanocarbonitrilo (666 mg, 2,12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, enfriando con hielo se trata la mezcla por goteo con una disolución saturada de cloruro amónico y agua (10 ml de cada una). Se destila el tetrahidrofurano con vacío y se extrae el residuo con dietil éter (3x30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (761 mg) por cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1). Después de una nueva cromatografía flash con cloroformo (saturado con una disolución acuosa de amoníaco al 25%)/ metanol (95:5) se obtiene un rendimiento de 83 mg (10%), sólido de color beige. Punto de fusión: 130–135°C.

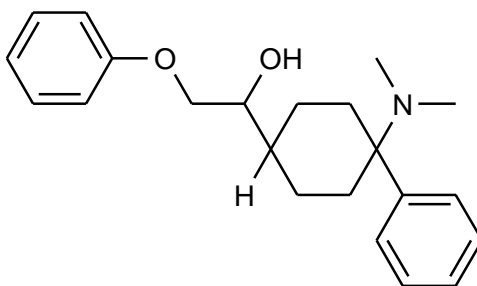
- 35 RMN- H^1 ($CDCl_3$) = 1,26 (s, 1H); 1,40–1,90 (m, 7H); 2,05 (s, 6H); 2,58–2,70 (m, 2H); 2,79 (dd, 1H, J = 10,2, 11,8 Hz); 2,84 (dd, 1H, J = 3,5, 11,8 Hz); 3,63 (m, 1H); 3,93 (d, 2H, J = 11,1 Hz); 4,12 (d, 2H, J = 11,1 Hz); 7,21–7,29 (m, 5H); 7,30–7,39 (m, 4H).

Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros en una proporción aprox. de 4:1.

Ejemplo 13 y ejemplo 14

1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol (diastereoisómero apolar)

1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol (diastereoisómero polar)



- 40 Paso 1: 8-oxiranil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

- Se recoge una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (1,78 g, 44,59 mmol) en sulfóxido de dimetilo (25 ml) y se trata con yoduro de trimetilsulfoxonio (9,80 g, 44,6 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade a la mezcla una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (7,59 g, 44,6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua (100 ml) y se extrae con dietil éter (4x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y

se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (4,64 g) por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 1,09 g (13%), aceite incoloro.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,10–1,85 (m, 8H); 2,50 (2H, solapada con la señal del DMSO); 2,64 (dd, 1H, J = 5,0, 4,0 Hz); 2,71 (ddd, 1H, J = 6,6, 4,0, 2,7 Hz); 3,84 (s, 4H).

5 De manera similar se obtienen las siguientes partidas de productos:

a) a partir de 1,16 g de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído 247 mg, 20% del rendimiento teórico.

b) a partir de 2,99 g de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído 560 mg, 17% del rendimiento teórico.

10 c) a partir de 7,6 g de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído 7,34 g, pero esta partida contiene cantidades considerables de diclorometano y ciclohexano. El contenido de producto se sitúa como máximo en aprox. el 30% del rendimiento teórico.

Paso 2: 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-fenoxietanol

15 Se recoge una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (834 mg, 20,7 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y se trata con fenol (1,96 g, 20,8 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, después se le añade una solución del 8-oxiranil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (2,62 g, concentración aprox. 30%, aprox. 4 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 5,5 h, después se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua (1 ml) y se concentra con vacío. Se trata el residuo repetidamente con tolueno y en cada caso se vuelve a concentrar con vacío. Se purifica el producto en bruto (2,9 g) por cromatografía flash (200 g, 20x5,6 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 1,01 g (aprox. 90%), aceite incoloro.

20 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,30–1,80 (m, 9H); 3,59 (m, 1H); 3,82–3,88 (s, 4H, solapada con dd, 1H); 3,93 (dd, 1H, J = 4,2, 9,9 Hz); 4,79 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 6,88–6,95 (m, 3H); 7,24–7,30 (m, 2H).

Paso 3: 4-(1-hidroxi-2-fenoxietil)ciclohexanona

25 Se trata una solución de 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-2-fenoxietanol (1,25 g, 4,5 mmol) en acetona (30 ml) con ácido clorhídrico 2M y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Se elimina la acetona con vacío, se ajusta el pH del residuo acuoso al intervalo básico con hidróxido sódico 2M y se extrae el residuo acuoso con diclorometano (4x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 928 mg (88%), aceite amarillento.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,45–1,65 (m, 2H); 1,88–2,13 (m, 3H); 2,15–2,26 (m, 2H); 2,31–2,45 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (dd, 1H, J = 6,2, 9,9 Hz); 3,99 (dd, 1H, J = 4,4, 9,9 Hz); 4,96 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 6,90–6,98 (m, 3H); 7,25–7,32 (m, 2H).

Paso 4: 4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclohexanona

30 Se trata una solución de 4-(1-hidroxi-2-fenoxietil)ciclohexanona (919 mg, 3,92 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) con tosilato de piridinio (15 mg, 0,06 mmol) y etil vinil éter (339 mg, 450 μ l, 4,70 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después se trata la mezcla con diclorometano (20 ml) y se lava con agua, una disolución de bicarbonato sódico al 5% y una disolución saturada de cloruro sódico (50 ml en cada caso). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,09 g) por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (4:1). Rendimiento: 929 mg (77%), aceite incoloro.

35 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,02–1,13 (m, 3H); 1,21 (dd, 3H, J = 5,2, 9,1 Hz); 1,44–1,70 (m, 3H); 1,90–2,30 (m, 4H); 2,32–2,47 (m, 2H); 3,38–3,64 (m, 2H); 3,71–3,88 (m, 1H); 3,94–4,15 (m, 2H); 4,80 y 4,90 (2 q, 1H, J = 5,3 Hz); 6,90–6,94 (m, 3H); 7,29 (t, 2H, J = 8,0 Hz).

Se obtiene el producto en forma de mezcla de diastereoisómeros.

40 Paso 5: 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclohexanocarbonitrilo

45 Enfriando con hielo se trata una mezcla de ácido clorhídrico 4M (747 μ l) y metanol (448 μ l) con una solución acuosa de dimetilamina al 40% (1,73 ml, 13,7 mmol) y se añade a la 4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclohexanona (880 mg, 2,87 mmol), después se añade cianuro potásico (448 mg, 6,88 mg). Para aumentar la solubilidad se añade tetrahydrofurano (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 h, se trata con agua (50 ml) y se extrae con dietil éter (4x30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío, se recoge el residuo con diclorometano (30 ml) y se lava con agua (30 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Rendimiento: 877 mg (84%), aceite incoloro.

50 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,00–1,12 (m, 3H); 1,16–1,24 (m, 3H); 1,30–2,00 (m, 8H); 2,10–2,30 (m, 7H); 3,40–3,70 (m, 3H); 4,00–4,10 (m, 2H); 4,74–4,90 (m, 1H); 6,90–6,99 (m, 3H); 7,25–7,32 (m, 2H).

Se obtiene el producto en forma de mezcla de diastereoisómeros.

Paso 6: {4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina

Enfriando con hielo, a una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahydrofurano (3,6 ml, 7,3 mmol) se le añade por goteo una solución de 1-dimetilamino-4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]ciclohexanocarbonitrilo (871 mg, 2,4 mmol) en

tetrahidrofurano anhidro (15 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se le añaden una disolución saturada de cloruro amónico y agua (en cada caso 5 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dietil éter (3x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Rendimiento: 946 mg (99%), aceite amarillento.

- 5 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 0,90–1,26 (m, 6H); 1,26–1,80 (m, 9H); 1,93 (s, 6H); 2,61–2,71 (m, 1H); 3,40–3,69 (m, 2H); 3,93–4,14 (m, 2H); 4,71–4,92 (m, 1H); 6,70–7,70 (m, 10H).
Se obtiene el producto como mezcla de diastereoisómeros.

Paso 7: 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol

- 10 Se trata una solución de {4-[1-(1-etoxi-etoxi)-2-fenoxietil]-1-fenilciclohexil}dimetilamina (892 mg, 2,16 mmol) en acetona (30 ml) con ácido clorhídrico 2M (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se ajusta el pH de la mezcla al intervalo básico con hidróxido sódico 0,5M y se extrae con diclorometano (3x30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,26 g) por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (9:1→0:1).

- 15 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol (diastereoisómero apolar): Rendimiento: 317 mg (43%), aceite amarillento.

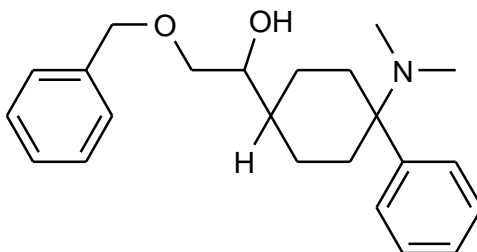
RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,22–1,38 (m, 2H); 1,40–1,74 (m, 5H); 1,92 (s, 6H); 2,58–2,74 (m, 2H); 3,56–3,65 (m, 1H); 3,88 (dd, 1H, J = 10,0, 6,3 Hz); 3,98 (dd, 1H, J = 10,0, 4,0 Hz); 4,78 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 6,88–6,97 (m, 3H); 7,18–7,37 (m, 7H).

- 20 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol (diastereoisómero polar): Rendimiento: 41 mg (5%), sólido amarillento. Punto de fusión: 145–147°C.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 0,80–1,10 (m, 2H); 1,38–1,54 (m, 4H); 1,72 (ancha d, 1H, J = 12,8 Hz); 1,89 (s, 6H); 2,58–2,74 (m, 2H); 3,40–3,52 (m, 1H); 3,77 (dd, 1H, J = 9,9, 6,1 Hz); 3,84 (dd, 1H, J = 9,9, 4,4 Hz); 4,67 (ancha s, 1H); 6,84–6,92 (m, 3H); 7,20–7,40 (m, 7H).

Ejemplo 15

- 25 2-benciloxi-1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)etanol



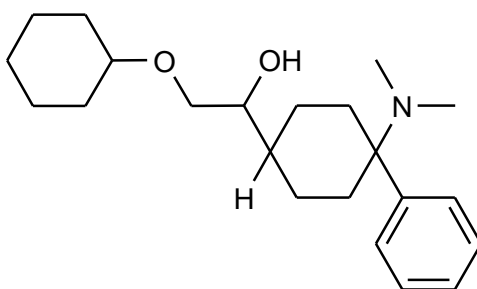
Paso 1:

Reemplazando el fenol por alcohol bencílico en los ejemplos 13 y 14, paso 2 y posterior reacción similar se obtiene el compuesto del ejemplo 15:

- 30 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,15–1,68 (m, 8H); 1,92 (s, 6H); 2,52–2,70 (m, 2H); 3,35–3,50 (m, 2H); 4,49 (m, 3H); 7,18–7,40 (m, 10 H).
RMN- C^{13} (DMSO- d_6) = 22,3; 23,7; 32,6; 32,7; 37,5; 58,1; 72,1; 72,7; 72,9; 126,1 (ancha); 126,3 (ancha); 127,1 (ancha); 127,4; 128,1; 138,7; 139,7.
Se aísla solamente un diastereoisómero.

35 Ejemplo 16

2-(ciclohexiloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol

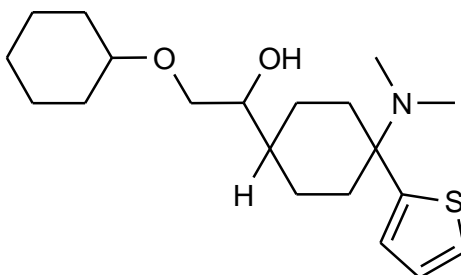


Reemplazando el fenol por ciclohexanol en los ejemplos 13 y 14, paso 2 y posterior reacción similar se obtiene el compuesto del ejemplo 16:

- 5 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,10–1,57 (m, 16H); 1,80 (m, 2H); 1,92 (s, 6H); 2,63 (ancha d, 2H, $J = 13,9$ Hz); 3,22 (m, 1H); 3,28–3,45 (m, 3H); 4,31 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz); 7,23 (m, 1H); 7,28–7,35 (m, 4H).
 RMN- C^{13} (DMSO- d_6) = 22,7; 23,2; 23,7; 25,3; 31,7; 32,6; 37,4; 58,3; 70,2; 73,0; 76,4; 126,1; 126,5; 127,0; 139,6.
 Se aísla solamente un diastereoisómero.

Ejemplo 17

2-ciclohexiloxi-1-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)etanol

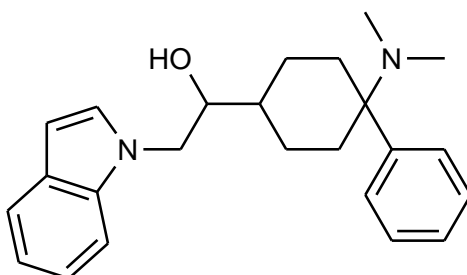


- 10 Por un procedimiento similar al del ejemplo 16 reemplazando el cloruro de fenilmagnesio por bromuro de 2-tienilmagnesio en el paso 6 se obtiene el compuesto del ejemplo 17.

- 15 RMN- H^1 (DMSO- d_6) = 1,10–1,57 (m, 15H); 1,80 (m, 2H); 1,99 (s, 6H); 2,42 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 3,21 (m, 1H); 3,27–3,44 (m, 3H); 4,34 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz); 6,89 (dd, 1H, $J = 1,1$ y 3,4 Hz); 7,02 (dd, 1H, $J = 3,4$ y 5,1 Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 1,1$ y 5,1 Hz).
 RMN- C^{13} (DMSO- d_6) = 22,2; 23,2; 23,6; 25,3; 31,7; 35,1; 37,3; 58,1; 70,1; 72,9; 76,4; 122,8; 123,5; 126,0; 145,2.
 Se aísla solamente un diastereoisómero.

Ejemplo 18

1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-indol-1-il-etanol

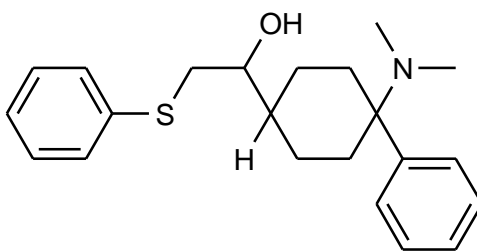


- 20 Reemplazando el fenol por el indol en los ejemplo 13 y 14, paso 2 y posterior reacción similar se obtiene el compuesto del ejemplo 18:

- 25 RMN- H^1 ($CDCl_3$) = 1,44–1,64 (m, 3H); 1,64–1,90 (m, 4H); 2,05 (s, 6H); 2,65–2,74 (m, 2H); 3,89 (ddd, 1H, $J = 2,8, 6,6, 9,2$ Hz); 4,06 (dd, 1H, $J = 9,1, 14,3$ Hz); 4,40 (dd, 1H, $J = 2,8, 14,3$ Hz); 6,52 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz); 7,11 (m, 1H); 7,18 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz); 7,22 (ddd, 1H, $J = 1,2, 7,1, 8,2$ Hz); 7,16–7,42 (m, 6H); 7,64 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo 19

1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenilsulfaniletanol

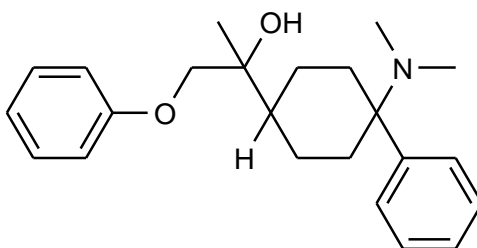


Reemplazando el fenol por el tiofenol en los ejemplos 13 y 14, paso 2 y posterior reacción similar se obtiene el compuesto del ejemplo 19:

- 5 RMN- H^1 ($CDCl_3$) = 1,48–1,64 (m, 4H); 1,66–1,82 (m, 4H); 2,10 (s, 6 H); 2,60–2,72 (m, 2H); 2,94 (dd, 1H, J = 8,8 y 13,6 Hz); 3,29 (dd, 1H, J = 3,4 y 13,6 Hz) 3,64 (m, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,25–7,43 (m, 9H).
LC-EM (método 8): $[M+H]^+$: m/z = 356,2, Rt = 2,6 min.

Ejemplo 20

2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenoxipropan-2-ol



- 10 Se obtiene el compuesto del paso 7 de modo similar a los ejemplos 13 y 14, a partir del cual por la síntesis que se describe seguidamente se obtiene el compuesto del ejemplo 20:

Paso 8: 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanona

- 15 Se trata una solución de 1-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol (800 mg, 2,35 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) con una solución del peryodinano de Dess-Martin al 15% en diclorometano (22,9 g, 8,10 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, después se agita a 40°C durante 1,5 h y se extrae con dietil éter (100 ml). Se lava la suspensión con una disolución de carbonato potásico del 25%, una disolución de bicarbonato sódico al 5%, una solución 1M de tiosulfato sódico y agua (50 ml de cada una). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Rendimiento: 931 mg, (>100%), sólido amarillento.

- 20 RMN- H^1 ($DMSO-d_6$) = 1,40–1,53 (m, 2H); 1,62–1,72 (m, 2H); 1,75–1,88 (m, 2H); 1,95 (s, 6H); 2,58–2,70 (m, 3H); 4,94 (s, 2H); 6,86–6,90 (m, 2H); 6,91–6,96 (m, 1H); 7,25–7,30 (m, 3H); 7,33–7,37 (m, 4H).

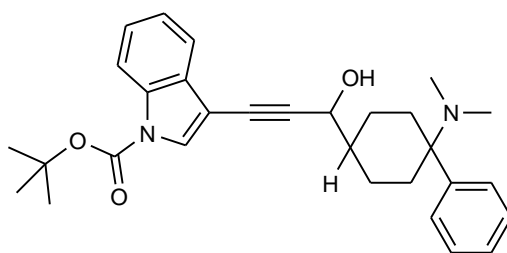
Paso 9: 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-1-fenoxipropan-2-ol

- 25 En atmósfera de argón y enfriando con hielo se trata una suspensión del producto del paso 7 (producto en bruto, 300 mg, máx. 0,89 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) con una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en dietil éter (8,8 ml, 26,7 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después, enfriando con hielo se añade a la mezcla por goteo una disolución saturada de cloruro amónico y agua (en cada caso 10 ml) y se extrae con dietil éter (3x20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (167 mg) por cromatografía flash (20 g, 20x2,0 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 102 mg (32% referido al compuesto de 6), aceite incoloro.

- 30 RMN- H^1 ($DMSO-d_6$) = 1,15 (s, 3H); 1,20–1,30 (m, 2H); 1,50–1,70 (m, 5H); 1,92 (s, 6H); 2,71 (ancha d, 2H, J = 14,3 Hz); 3,76 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 3,83 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 4,38 (s, 1H); 6,88–6,97 (m, 3H); 7,18–7,40 (m, 7H).
LC-EM (método 7): $[M+H]^+$: m/z = 354,3, Rt = 3,3 min.

Ejemplo comparativo 1

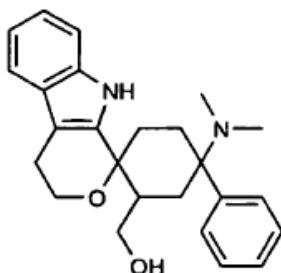
3-{3-[4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil]-3-hidroxirop-1-inil}-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo



La síntesis de este compuesto y los consiguientes datos de su actividad biológica se han descrito en la bibliografía técnica (WO 04/043900).

Ejemplo comparativo 2

5 ([4-(dimetilamino)-4-fenil]-4',9'-dihidro-3H'-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metanol



Etapa 1: 4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3H'-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metanol (uno de 4 posibles pares de diastereómeros racémicos)

10 Se trata una mezcla de 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3H'-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo (190 mg, 0,44 mmol) con HCl 2N (20 ml) y etanol (20 ml) y se mantiene durante 18 h a temperatura ambiente. Entonces se elimina el etanol en vacío, el residuo se neutraliza con NaHCO₃ acuoso y se basicifica con NaOH 2N. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo (3x10 ml). La fase orgánica obtenida se seca sobre MgSO₄ y entonces se concentra. El residuo sólido obtenido era uno de los cinco diastereómeros posibles de los alcoholes deseados en forma pura. El producto se obtuvo con un rendimiento de 153 mg (89%) y un punto de fusión de 219-233°C (en 2-propanol).

15 RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22,1, 27,9, 30,5, 31,0, 37,9, 43,9, 59,1, 60,8, 61,6, 73,8, 106,5, 111,0, 117,3, 118,2, 120,4, 126,2, 126,3, 127,59, 127,63, 135,9, 136,6, 137,4.

Estudio de la eficacia de los compuestos de la invención

Medición de la unión ORL1

20 Se estudian los compuestos en un ensayo de fijación de receptor con nociceptina-H³/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Se lleva a cabo este sistema de ensayo con arreglo al método descrito por Ardati y col. (Mol. Pharmacol. 51, pp. 816-824, 1997). La concentración de la nociceptina-H³/orfanina FQ se sitúa en estos ensayos en 0,5 nM. Los ensayos de fijación se realizan en cada caso con 20 µg de proteína de membrana por cada 200 µl de muestra en 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ y 1 mM EDTA. La fijación sobre el receptor ORL1 se determina empleando en cada caso 1 mg de esferillas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), por incubación de la mezcla a t.amb. durante una hora y posterior medición en un aparato contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la tabla 1 como valor K_i nanomolar en o como inhibición en% cuando c = 1 µM.

Medición de la unión a µ

30 Se determina la afinidad con el receptor opioide µ humano con una mezcla homogénea en placas de microvaloración. Para ello se incuban a temperatura ambiente durante 90 minutos series de diluciones del compuesto a verificar en cada caso con una preparación de membrana de receptor (15-40 µg de proteína por 250 µl de mezcla incubada) de células CHO-K1, que expresan al receptor de opioide µ humano (preparación de membrana de receptor RB-HOM de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo naloxona-[H³] (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de esferillas WGA-SPA (esferillas SPA con aglutinina de germen de trigo de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 µl. Se emplean como tampón de incubación 50 mmol/l de tris-HCl suplementado con un 0,05% en peso de azida sódica y con un 0,06% en peso seroalbúmina bovina. Para determinar la fijación no específica se añaden además 25 µmol/l de naloxona. Una vez finalizado el período de incubación de noventa minutos se centrifugan las placas de microvaloración a 1000 g durante 20 minutos y se mide la radiactividad en un contador de tipo β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina la expulsión porcentual del ligando radiactivo de su fijación sobre el receptor opioide µ humano

5 para una concentración de las sustancias ensayadas de 1 µmol/l y se indica como inhibición porcentual (inhibición en%) de la unión específica. En algunos casos, a partir de la expulsión porcentual de diferentes concentraciones de los compuestos ensayados de la fórmula general I se calculan las concentraciones de inhibición IC₅₀, que producen una expulsión o desplazamiento del ligando activo del 50 por ciento. Por cálculo mediante la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i de las sustancias ensayadas. En algunos casos se prescinde de la determinación del valor K_i y solamente se determina la inhibición para una concentración de ensayo de 1 µM.

Verificación de analgesia en el ensayo Tail-Flick en ratas

10 La eficacia analgésica de los compuestos ensayados del ejemplo 3 se estudia en el ensayo del rayo enfocado (coletazos) en ratas por el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79, 1941). Para ello se emplean ratas hembra Sprague Dawley de un peso entre 134 y 189 g. Se introducen las ratas por separado en jaulas especiales y se expone la base de la cola a un rayo térmico enfocado de una lámpara (Tail-flick tipo 50/08/1.bc, Labtec. Dr. Hess). Se ajusta la intensidad de la lámpara de modo que el tiempo desde el encendido de la lámpara y el coletazo repentino de alejamiento de la cola (latencia del dolor) de los animales no tratados sea de 2,5-5 segundos. Antes de la administración del compuesto a ensayar se someten previamente las ratas dos veces en un período de 30 minutos y se calcula el promedio de estas mediciones como valor medio de los valores del ensayo previo. La medición del dolor se efectúa a los 20, 40 y 60 min después de la inyección intravenosa. El efecto analgésico se determina como aumento de la latencia del dolor (% de MPE) según la fórmula siguiente:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100,$$

20 en la que T₀ es el tiempo de latencia antes, T₁ el tiempo de latencia después de la aplicación de la sustancia y T₂ es el tiempo máximo de exposición (12 s).

Para la determinación de la dependencia de la dosis se aplica el compuesto de ensayo en cuestión en 3-5 dosis de crecimiento logarítmico, que incluyen las dosis de efecto umbral y efecto máximo, y se calculan los valores ED₅₀ por análisis de regresión. El cálculo ED₅₀ se realiza en la eficacia máxima, 20 minutos después de la inyección intravenosa de la sustancia.

25 Estudio nefelométrico de la solubilidad (tampón fosfato pH 7,4)

30 Este método estudia la solubilidad de una sustancia a concentraciones (1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM y 100 µM) en una solución de tampón fosfato 10 mM a pH 7,4. Es necesaria una solución 10 mM de las sustancias en DMSO, a partir de la cual se obtienen soluciones de stock con niveles de concentración de 100 veces también en DMSO con el fin de conseguir una concentración final de DMSO en el lote a ensayar del 1% (v/v). El experimento se lleva a cabo en una determinación múltiple. Tras la adición de las soluciones stock de DMSO al tampón, el lote se incubó a 37°C durante 2 h., antes de determinar la absorción a 620 nm. Si la absorción de las muestras está por encima de aquella de la solución tampón puro/DMSO, esto indica que se forma un precipitado. El límite inferior de la solubilidad ("lower boundy") es la concentración que precede a aquella con la primera formación de un precipitado (por ejemplo 3 µM si la formación de un precipitado se detectó a 10 µM).

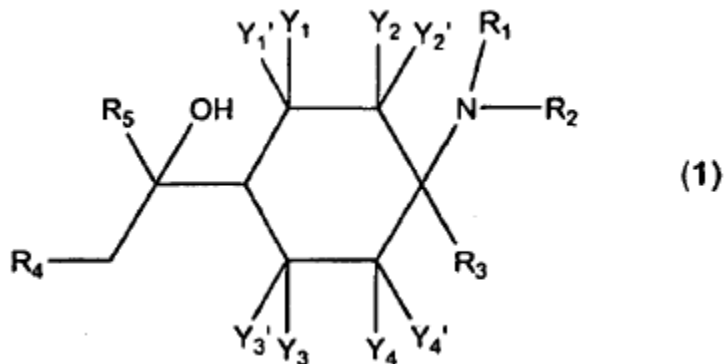
35 Estudio comparativo

| | % inhibición (ORL1) [1 µM] | Ki (ORL1) medio [nM] | % inhibición (µ) [1 µM] | Ki (µ) medio [nM] | TF rata ED ₅₀ i.v. | Solubilidad (pH 7) [µmol/l] |
|-----------|----------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Ej. 1 | 93 | | 99 | | | |
| Ej. 3 | | 1,9 | | 3,2 | 31,7 | |
| Ej. 4 | | 605 | | 2075 | | |
| Ej. 5 | 97 | | 103 | | | |
| Ej. 6 | | 0,76 | | 1,3 | | |
| Ej. 7 | | 0,94 | | 1,8 | | |
| Ej. 8 | | 400 | | 11 | | |
| Ej. 9 | | 370 | | 11,3 | | |
| Ej.12 | 71 | | 99 | | | |
| Ej.13 | | 30 | | 6,5 | | |
| Ej.15 | | 130 | | 10,7 | | |
| Ej.16 | | 91 | | 12 | | |
| Ej.17 | | 45 | | 4,6 | | |
| Ej.18 | | 4,1 | | 1,0 | | |
| Compar. 1 | | 730 | | 86 | | |
| Compar. 2 | 80 | | 99 | | | 10 |

De la tabla anterior se deduce, que los compuestos de la invención de los ejemplos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17 y 18 presentan una unión sorprendentemente alta con el receptor de ORL1 y en algunos casos también con el receptor opioide μ . Además puede observarse que el compuesto de la invención según el Ejemplo 14 tiene una solubilidad 10 veces mayor en medio acuoso que el compuesto del Ejemplo comparativo 2.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (1)



donde

5

$Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' en cada caso con independencia entre sí se seleccionan de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂OR₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀ o -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂; o Y_1 e Y_1' , o Y_2 e Y_2' , o Y_3 e Y_3' , o Y_4 e Y_4' juntos significan =O;

10

R₀ representa, en cada caso, independientemente, -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋₈)arilo, -alifático(C₁₋₈)heteroarilo, -cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo;

15

R₁ y R₂ con independencia entre sí significan -H o -alifático(C₁₋₈); o R₁ y R₂ forman juntos un anillo y significan -(CH₂)₂₋₄;

R₃ significa -R₀;

20

R₄ significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, arilo, heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NO₂, -SH, -SR₀, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂OR₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -OS(=O)₁₋₂R₀, -OS(=O)₁₋₂OH, -OS(=O)₁₋₂OR₀, -OS(=O)₁₋₂NH₂, -OS(=O)₁₋₂NHR₀ u -OS(=O)₁₋₂N(R₀)₂;

R₅ significa -H, -R₀, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀ o -C(=O)N(R₀)₂; ζ

donde

25

“alifático” es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o más veces;

“cicloalifático” es en cada caso un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, donde el número de átomos de carbono del anillo preferentemente está en el intervalo indicado;

30

en lo referente a “alifático” y “cicloalifático” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución única o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución una, dos, tres veces o total, por sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂;

35

“arilo” significa en cada caso, con independencia, un sistema carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en este anillo, tales grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cada grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces, que a su vez pueden tener uno o más heteroátomos en el anillo, elegidos en cada caso con independencia entre sí, entre N, O y S, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo;

40

“heteroarilo” significa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos; los heteroátomos pueden ser iguales o distintos y elegirse entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso de sustitución del heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y podrán ocupar cualquier posición posible del heteroarilo; y el heterociclo puede formar también parte de un sistema bi- o policíclico;

45

en lo referente a "arilo" y "heteroarilo" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución única o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NH-C(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; en los que los átomos de N eventualmente existentes en el anillo pueden estar en cada caso oxidados;

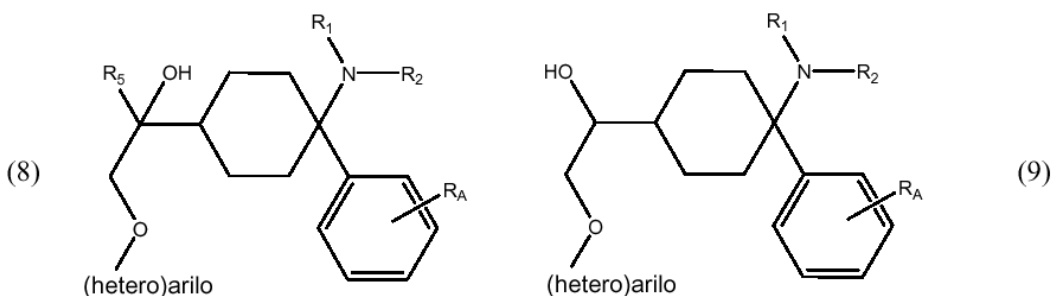
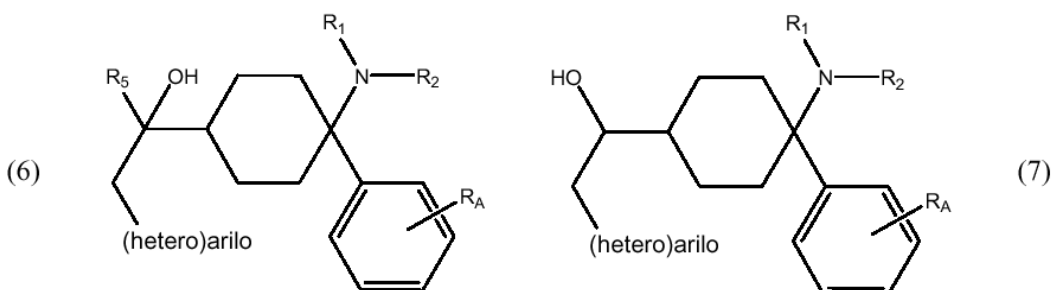
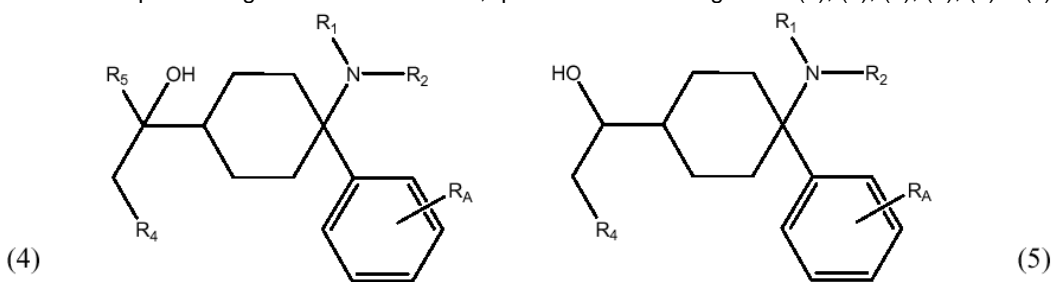
en forma de un estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y/o sus solvatos.

5

10

15

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' significan en cada caso -H.
3. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₃ se elige de entre el grupo formado por -fenilo, -bencilo o -fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido en el anillo una o varias veces; -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₄₋₆), -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo y -bencimidazolilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.
4. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₅ significa -H.
5. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8) o (9)



20

donde, si están presentes, R_A significa -H, -F, -Cl, -CN, -NO₂ u -OCH₃; y (hetero)arilo significa heteroarilo o arilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.

6. Compuesto según la reivindicación 1, elegido de entre el grupo formado por:

- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(1H-indol-1-il)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(isoindolina-2-il)etanol,
- 5 • 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(4-fluorfenil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(3-metoxifenil)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 1-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-feniletanol;
- 10 • 1-ciclopentil-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-3-fenilpropan-2-ol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-2-(piridin-4-il)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(feniltio)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-(fenilsulfonil)etanol;
- 2-(ciclohexiloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 15 • 2-(benciloxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-fenoxietanol;
- 2-((1H-indol-3-il)metoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 2-(2-(1H-indol-3-il)etoxi)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)etanol;
- 1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-2-((2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)metoxi)-etanol;
- 20 • 2-(4,4a-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(3H,9H,9aH)-il)-1-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)etanol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1,3-difenilpropan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-3-(piridina-2-il)propan-2-ol;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-3-(piridin-3-il)propan-2-ol; y
- 25 • 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-1-fenil-3-(piridin-4-il)propan-2-ol;

y sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos.

7. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 6 en forma de estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y eventualmente aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o eventualmente otros principios activos.
- 30 8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 6 en forma de estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor.
- 35 9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 6 en forma de estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de estados de ansiedad (miedo), estrés y los síndromes relativos al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, dependencia y/o abuso de alcohol y/o de drogas y/o de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, trastornos auditivos, motilidad intestinal deficiente,
- 40 trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o relajación muscular, como anticonvulsivo o anestésico o bien para la coadministración para el tratamiento junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con ella, para el tratamiento de los síntomas
- 45 de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción de los opioides.