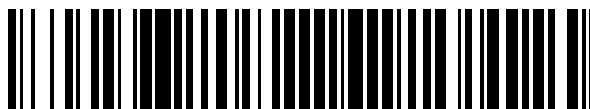


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 488**

51 Int. Cl.:

C07D 209/30 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 417/08 (2006.01)

A61K 31/404 (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 09725704 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2280941**

54 Título: **Derivados de (hetero)aril-ciclohexano**

30 Prioridad:

27.03.2008 EP 08005797

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

31.08.2015

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

ZEMOLKA, SASKIA;

SCHUNK, STEFAN;

NOLTE, BERT;

LINZ, KLAUS;

SCHRÖDER, WOLFGANG;

ENGLBERGER, WERNER;

SCHICK, HANS;

SONNENSCHNEIDER, HELMUT;

HENKEL, BIRGITTA y

BÁLINT, JÓZSEF

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 544 488 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de (hetero)aril-ciclohexano.

- 5 La presente invención se refiere a derivados de ciclohexano sustituidos que poseen afinidad por el receptor opioide μ y 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 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/ 008731, 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.

- 15 Sin embargo, los compuestos conocidos no son satisfactorios en todos los aspectos y, por ello, existe una demanda de nuevos compuestos que tengan propiedades similares o mejores.

- 20 Por ejemplo, los compuestos conocidos en los ensayos de unión apropiados presentan, entre otras, 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 tienen una escasa solubilidad en medios acuosos, lo cual puede repercutir negativamente, entre otros, 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 frente al pH, a la radiación UV ni a la oxidación, lo cual puede repercutir negativamente, entre otros, en la estabilidad de almacenaje y también en la biodisponibilidad oral. Por otro lado, los compuestos conocidos en algunos casos tienen un perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico) desfavorable,
- 25 que puede manifestarse por ejemplo en una duración excesivamente prolongada de los efectos.

- También la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos sería digna de mejora. Una mejor estabilidad metabólica puede ser un indicativo de mayor biodisponibilidad. Una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras, que participan en la absorción y excreción de las sustancias medicamentosas, puede considerarse también como un indicativo de una mejor biodisponibilidad y, en cualquier caso, de baja interacción medicamentosa.
- 30 Por otro lado, las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y excreción de los medicamentos deberían ser lo menores 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.

- Además, a menudo los compuestos conocidos tienen una escasa selectividad con respecto al receptor opioide kappa, que es el causante de efectos secundarios, en especial de disforia, sedación y diuresis. Por otro lado, los compuestos conocidos con frecuencia tienen una muy elevada afinidad con el receptor opioide μ , que parece estar relacionado con otros efectos secundarios, en especial depresión respiratoria, estreñimiento y dependencia de adicción.
- 35

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.

- 40 Esto objetivo se alcanza con el objeto de las reivindicaciones.

Sorprendentemente se ha encontrado que se pueden sintetizar derivados de ciclohexano sustituidos que tienen afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL-1.

La invención se refiere a [X].

- 45 En el caso de agrupación de varios grupos, por ejemplo Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' así como de agrupación de grupos de otros sustituyentes, por ejemplo $-OR_0$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)NHR_0$, un sustituyente, por ejemplo R_0 , de dos o más grupos, por ejemplo $-OR_0$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)NHR_0$, 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 .

- 50 En una forma de realización preferente, los compuestos de la invención tienen una proporción de afinidad ORL1/ μ por lo menos de 0,1. La proporción ORL1/ μ se define como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$. Preferentemente, la proporción ORL1/ μ

está entre al menos 0,2 y al menos 0,5; en especial al menos 1,0 o al menos 2,0; con mayor preferencia al menos 3,0 o al menos 4,0; de forma especialmente preferente al menos 5,0 o al menos 7,5 y en particular 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, con mayor preferencia de 0,1 a 25.

- 5 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 forma especialmente preferente de 200 y en particular de al 300.

- 10 Los compuestos de la invención tienen un valor K_i sobre el receptor opioide μ de como máximo 500 nM, con mayor preferencia como máximo de 100 nM, con mayor preferencia todavía de 50 nM, con preferencia muy especial como máximo de 10 nM y en particular como máximo de 1,0 nM.

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

- 15 Sorprendentemente se ha constatado que los compuestos que tienen afinidad por el receptor ORL1 y opioide μ donde la proporción entre el ORL1 y el μ definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ 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, tiene 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.
- 20 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.
- 25 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 hiperálgia inducida con carragenano (derivado de musgo perlado o musgo de Irlanda) o con CFA; dolor inflamatorio visceral) un claro refuerzo del efecto contra el dolor agudo.
- 30 5. A diferencia de opioides habituales de grado 3 los efectos secundarios típicos del opioide μ (entre otros, depresión respiratoria, hiperálgia inducida por opioide, dependencia corporal/privación, dependencia psíquica/adicción) se reducen claramente o con preferencia no se observan cuando se emplean los compuestos de la invención en un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces.

- 35 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, con preferencia neuropático, los agonistas mixtos ORL1/ μ se caracterizan así por márgenes de seguridad mucho mayores si se comparan con los de los opioides μ puros. De ello resulta un "marco terapéutico" claramente mayor para el tratamiento de estados de dolor, con preferencia de dolor crónico, con mayor preferencia todavía de dolor neuropático.

- 40 Preferentemente, $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' se eligen en cada caso, con independencia entre sí, 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))-OH₂, -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, -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 eligen, en cada caso con independencia entre sí, entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂ y -OH.

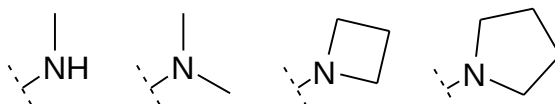
En una forma de realización preferente, uno de los grupos $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' es distinto de -H y los demás significan -H.

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

R_0 preferentemente significa, 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 preferidos de -(alifático(C₁₋₈))-arilo son -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅ y -CH=CH-C₆H₅.

- 10 Preferentemente, R_1 y R_2 significan, con independencia entre sí, -H; -alifático(C₁₋₆); -cicloalifático(C₃₋₈), -(alifático(C₁₋₆))-arilo, -(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈) o -(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo; o juntos los grupos R_1 y R_2 forman un anillo y significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-. Con mayor preferencia, 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 -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄-CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-, donde R_4 significa preferentemente -H o -alifático(C₁₋₅). 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; o R_1 y R_2 forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₄-. Son muy especialmente preferentes los compuestos donde R_1 y R_2 significan -CH₃ o donde R_1 significa -H y R_2 significa -CH₃.

- 15 De forma especialmente preferente, R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman uno de los siguientes grupos funcionales:



Preferentemente, R_3 significa -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo, -heteroarilo; o significa -arilo, -heteroarilo o -cicloalifático(C₃₋₈) unidos en cada caso a través de un grupo -alifático(C₁₋₃)-.

- 25 Con preferencia especial, R_3 significa -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -bencilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces; un grupo -cicloalifático(C₅₋₆), -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo unido a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) lineal saturado, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.

- 30 Con mayor preferencia, R_3 significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -furilo, -tiofenilo, -naftilo, -bencilo, -benzofuranilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -benzodioxolanilo, -piridilo, -pirimidilo, -pirazinilo, -triazolilo o -benzotiofenilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces; -fenilo, -furilo o -tiofenilo unidos a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) lineal saturado, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces.

- 35 Con mayor preferencia todavía, R_3 significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo, -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo o -bencilo, en cada caso sustituido o sin sustituir; con preferencia especial 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.

- 40 Con preferencia muy especial, R_3 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.

Con la mayor preferencia, R_3 significa -fenilo, -bencilo o -fenetilo, en cada caso sin sustituir o sustituidos en el anillo una o varias veces; -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₄₋₆), -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo o -bencimidazolilo, sin sustituir o sustituidos una o varias veces.

- 45 Con preferencia especial, R_3 significa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, sin sustituir o sustituidos 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, -ciclopentilo o -ciclohexilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una o varias veces con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅, pero con preferencia los -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo y -bencimidazolilo están sin sustituir.

5 Con preferencia especial, R₃ significa -fenilo, sin sustituir o sustituido una vez con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etilo, -n-propilo o -n-butilo, sin sustituir o sustituidos una o varias veces con -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en especial con -OCH₃.

Preferentemente R₄ significa -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₆))-arilo, -(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, o -C(=O)-alifático(C₁₋₆), con mayor preferencia significa -H o -alifático(C₁₋₅).

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

Los grupos hidrocarburo alifáticos se dividen a su vez por un lado en grupos hidrocarburo alifáticos no cíclicos (= “alifático”) y por otro lado en hidrocarburos alifáticos cíclicos, es decir, grupos hidrocarburo alifático alicíclicos (= “cicloalifático”). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos hidrocarburo alicíclicos (“cicloalifático”) abarcan tanto a los carbociclos alifáticos puros como a los 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 a los sistemas no aromáticos policíclicos, eventualmente mixtos (por ejemplo decalinilo, decahidroquinolinilo).

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 según si al menos un anillo aromático del sistema policíclico contiene al 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, eventual-

25 mente 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).

Así, dentro de los sustituyentes cíclicos preferentemente se concede la prioridad siguiente en el ordenamiento: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

30 Para los fines de la descripción no se diferencian terminológicamente los grupos hidrocarburo con enlace simple de los que tienen enlaces múltiples, por ejemplo dos enlaces, es decir, “alifático(C₁₋₃)” abarca, según el sentido del contexto, port ejemplo tanto –alquilo(C₁₋₃), –alquenilo(C₁₋₃) y –alquinilo(C₁₋₃), como por ejemplo–alquilenilo(C₁₋₃), –alquilenilo(C₁₋₃) y –alquinilenilo(C₁₋₃).

Preferentemente, alifático es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático saturado o mono- o poliinsaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una o varias veces. En el supuesto de que 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, -NHS(=O)₁₋₂-R₀, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Por tanto, “alifático” abarca a los grupos hidrocarburo alicíclicos saturados e insaturados, que pueden ser ramificados o lineales, es decir, alcanilos, alquénilos y alquilinos. Los alquénilos contienen al menos un doble enlace C=C y los alquilinos contienen al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos no sustituidos preferidos que tienen un enlace incluyen -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 preferidos que llevan dos enlaces incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH-(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-, pero también -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡CCH₂-. Los alifáticos sustituidos preferidos que llevan un enlace incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -CH₂N(CH₃)₂. Los alifáticos sustituidos preferidos que llevan dos enlaces incluyen -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. Son especialmente preferentes metilo-, etilo-, n-propilo- y n-butilo-.

Con preferencia, cicloalifático es en cada caso un grupo hidrocarburo mono- o policíclico alifático (es decir, no aromático), mono- o poliinsaturado, sin sustituir o sustituido una o varias veces. Preferentemente, el número de

átomos de carbono del anillo está 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)" preferentemente un hidrocarburo cíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo, es saturado o insaturado, pero no aromático, 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 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, -NHS(=O)₁₋₂-R₀, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Preferentemente, el cicloalifático(C₃₋₈) se elige entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropiraniilo, dioxaniilo, dioxolaniilo, morfoliniilo, piperidiniilo, piperaziniilo, pirazolinoniilo y pirrolidiniilo.

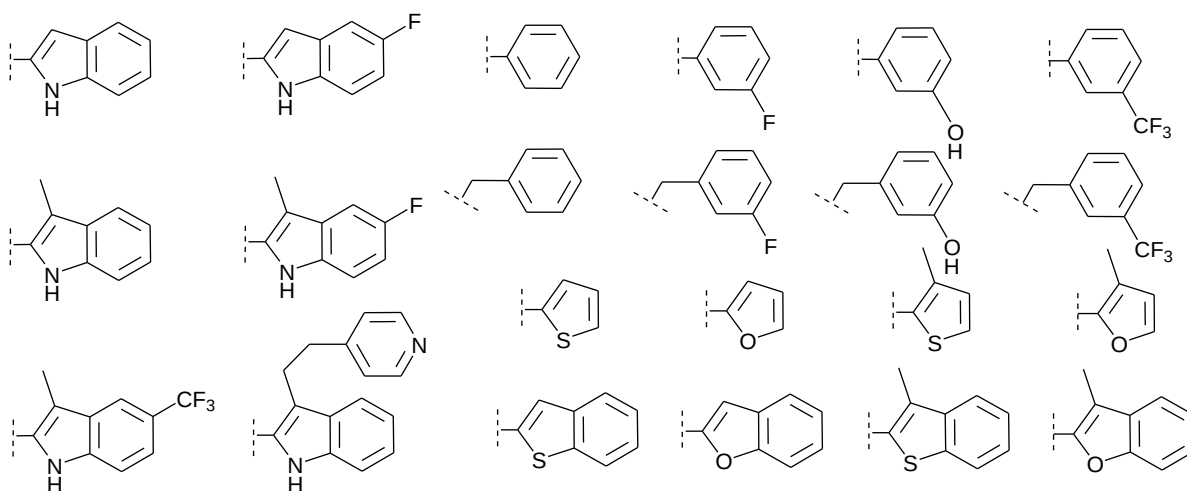
Preferentemente, en relación con "alifático" y "cicloalifático" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución triple o cuádruple de uno o varios átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), -OC(=O)-alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)O-alquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Son preferentes los compuestos donde "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significan un alifático o un cicloalifático sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes especialmente preferentes son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Se entiende por grupos sustituidos varias veces aquellos que están sustituido 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 -CF₃ o -CH₂CF₃, o en diversos átomos, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. 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 -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂OH. Preferentemente, el alifático o cicloalifático están sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Conespecial preferencia el alifático o cicloalifático están sustituidos con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

(Hetero)arilo significa heteroarilo o arilo. Dichos -arilo y -heteroarilo pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces, preferentemente con sustituyentes elegidos, con independencia entre sí, entre el grupo formado por -alifático(C₁₋₈), -OH, -O-alifático(C₁₋₈), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo y -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo (por ejemplo -etil-4-piridilo).

En una forma de realización preferente, (hetero)arilo se elige entre el grupo formado por fenilo, bencilo, pirrolilo, furilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofurilo y benzotienilo, pudiendo estos estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces, con preferencia con sustituyentes elegidos, independientemente entre sí, entre el grupo formado por -alifático(C₁₋₈), -OH, -O-alifático(C₁₋₈), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo y -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo (por ejemplo -etil-4-piridilo).

De modo especialmente preferente, el (hetero)arilo se elige de entre el grupo formado por:



Preferentemente, arilo significa, en cada caso con independencia, un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomo dentro de este anillo; los grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cualquier grupo arilo puede estar sin sustituir 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 preferidos son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluorantreno, fluoreno, indano y tetralino. Son especialmente preferidos 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, -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, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)R₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)OR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)NHR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)N(R₀)₂ y -(alifático(C₁₋₈))-NHS(=O)₁₋₂R₀. 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 sin sustituir 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, "heteroarilo" se elige de entre el grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzo-oxadiazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo 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, -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, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)R₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)OR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)NHR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)N(R₀)₂ y -(alifático(C₁₋₈))-NHS(=O)₁₋₂R₀.

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 de arilo y heteroarilo elegidos, con independencia entre sí, de entre -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₂NH₂, -SO₃H, =O o -R₀. Los sustituyentes preferentes son -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), -O-C(=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 "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significan arilo o heteroarilo sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes especialmente preferidos son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ 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(NR₁R)₂; posición 4: >C((hetero)aril)-Q). Los isómeros "syn/anti" son un subgrupo de los estereoisómeros (isómeros de configuración).

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" preferentemente es de al menos el 50% de, con mayor preferencia al menos 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.

Los expertos ya conocen los métodos apropiados para separar los isómeros (diastereómeros). Como ejemplos cabe mencionar cromatografía de columna, HPLC preparativa y procedimientos de cristalización.

Si los compuestos de la invención son quirales, entonces están presentes con preferencia 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 es de al menos el 50% ee, con mayor preferencia al menos el 75% ee, con mayor preferencia todavía al menos el 90% ee, con preferencia especial al menos el 95% ee y en particular al menos el 99% ee. En otra forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero R es de al menos el 50% ee, con mayor preferencia al menos el 75% ee, con mayor preferencia todavía al menos el 90% ee, con preferencia especial al menos el 95% ee y en particular al menos el 99% ee.

Los expertos ya conocen los métodos apropiados para la separación de los enantiómeros. Como ejemplos cabe mencionar la HPLC preparativa con fases estacionarias quirales y la 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 a todos los isómeros (por ejemplo estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros), en cualquier proporción de mezcla.

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.

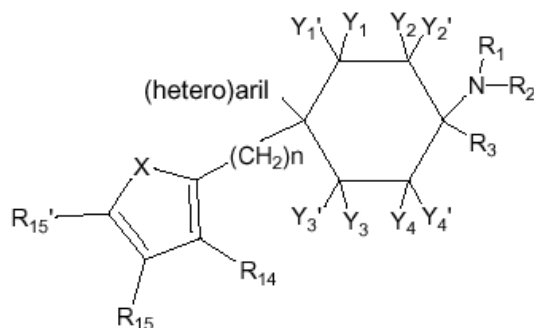
Para los fines de la descripción, las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la invención están presentes en forma de sales con aniones o ácidos del compuesto correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos, que sean fisiológicamente compatibles, en especial cuando se aplican al hombre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

Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos son las sales de los ácidos clorhídrico, 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, el citrato y el hemicitrato.

Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente, como anión, con al menos un catión, con preferencia inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en especial en caso de aplicación al hombre y/o a los animales mamíferos. Son especialmente preferidas las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también las sales amónicas, en especial las 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 (es decir, por ejemplo de R_0 a R_4 , de Y_1 a Y_4' , etc.) y sus correspondientes formas de realización preferidas, razón por la cual no se repiten.

Las formas de realización preferentes de los compuestos de la invención tienen la fórmula general (3)



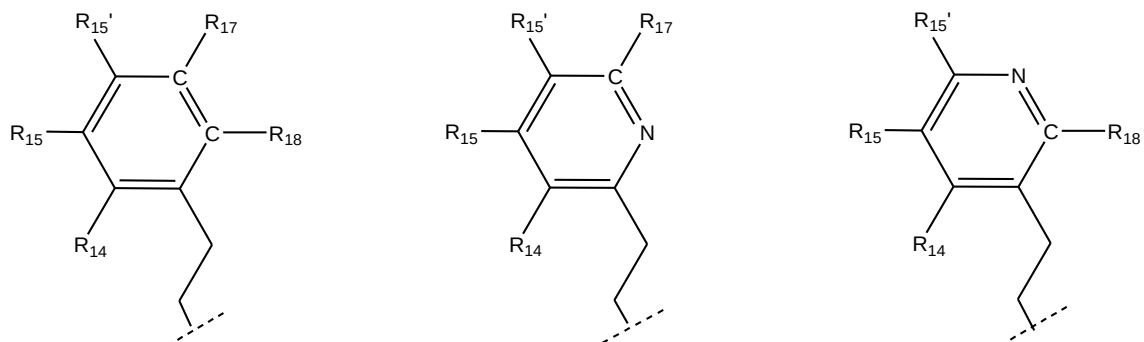
donde

X significa -O-, -S-, -NR₁₆-, -CR₁₇=CR₁₈-, -CR₁₇=N- o -N=CR₁₈-; con preferencia significa -O-, -S-, -NR₁₆- o -CR₁₇=CR₁₈-;

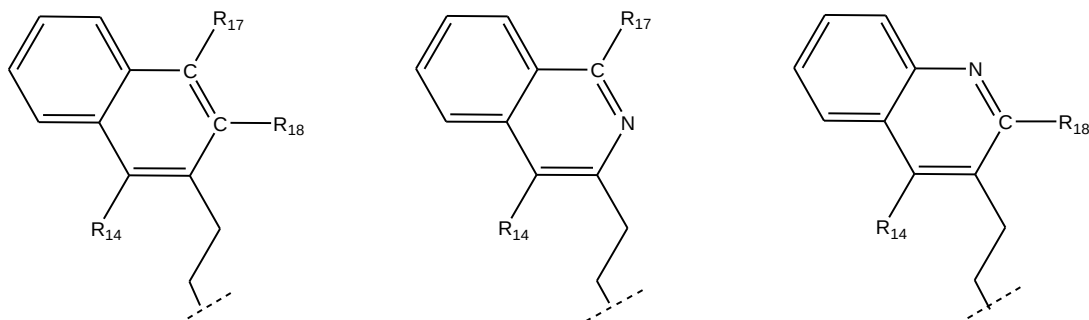
R_{14} , R_{15} , R_{15}' , R_{16} , R_{17} y R_{18} en cada caso con independencia entre sí significan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -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, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)R₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)OR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)NHR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)N(R₀)₂ o -(alifático(C₁₋₈))-NHS(=O)₁₋₂R₀; o R₁₄ y R₁₅, o R₁₅ y R_{15'}, o R_{15'} y R₁₇ juntos forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de cinco o seis eslabones, sin sustituir o sustituido una o varias veces, que eventualmente contiene uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre N, S y O; y n significa 0, 1 ó 2; con preferencia 0 o 1; con mayor preferencia 0 (si n significa 0, entonces resulta un enlace).

Si n significa por ejemplo 2 y X significa por ejemplo -CR₁₇=CR₁₈-, -CR₁₇=N- o -N=CR₁₈-, entonces resultan preferentemente los grupos funcionales siguientes:



Si R₁₅ y R_{15'} juntos forman por ejemplo un anillo aromático de seis eslabones que no posee heteroátomos, entonces resultan en cada caso los grupos funcionales siguientes:



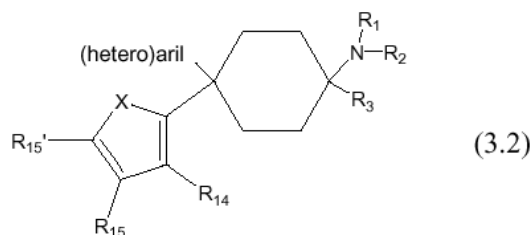
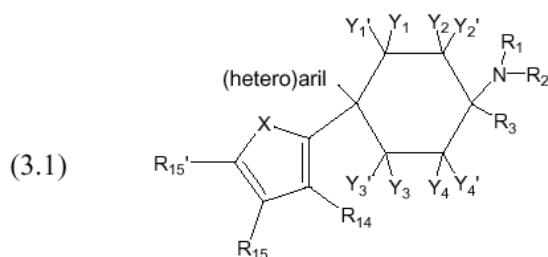
El anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de cinco o seis eslabones, formado eventualmente por R₁₄ y R₁₅, o R₁₅ y R_{15'}, o R_{15'} y R₁₇ juntos, puede incluir uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre N, S y O. Además, el anillo así formado puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces, los sustituyentes se eligen, con preferencia y con independencia entre sí, entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -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, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)R₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)OR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)NHR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)N(R₀)₂ y -(alifático(C₁₋₈))-NHS(=O)₁₋₂R₀; con mayor preferencia entre -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂.

Preferentemente R₁₄ significa -H, -F, -Cl o -R₀; con mayor preferencia significa -H, -F, -alifático(C₁₋₈), -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo.

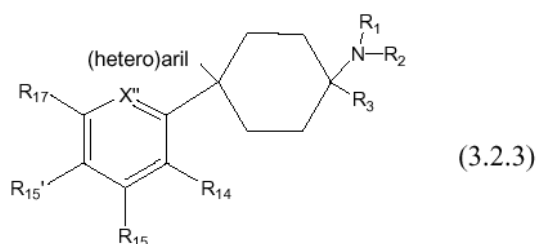
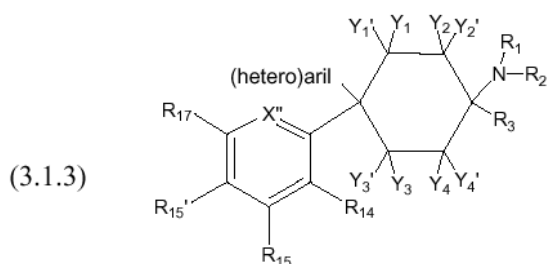
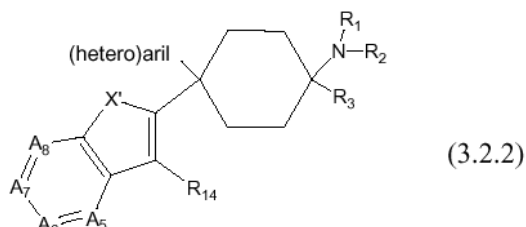
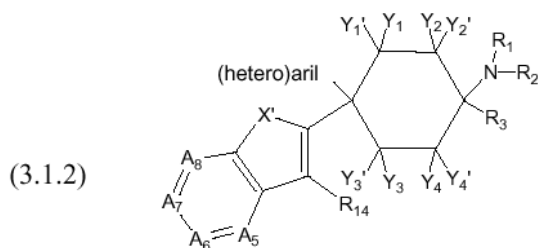
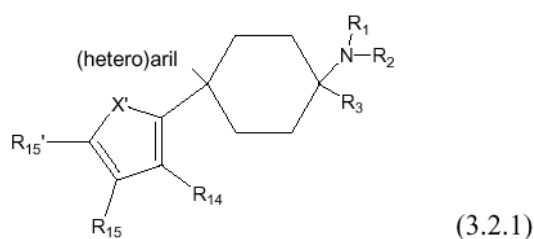
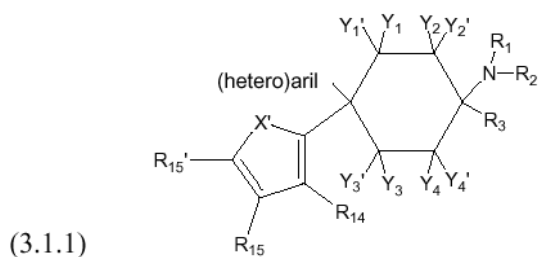
Preferentemente, R₁₅ y R_{15'} juntos forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de seis eslabones, que puede incluir eventualmente uno o dos heteroátomos elegidos, con independencia entre sí, entre N, S y O. El anillo así formado puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces, los sustituyentes se eligen, con preferencia y con independencia entre sí, entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -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 y -NH-C(=O)N(R₀)₂; con mayor preferencia entre -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂.

R₁₆, R₁₇ y R₁₈ se eligen, con preferencia y con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -CN, -OH, -R₀ y -OR₀. De modo especialmente preferente, R₁₆, R₁₇ y R₁₈, si existen, significan en cada caso -H.

Formas de realización preferentes de los compuestos de la invención de fórmula general (3) tienen la fórmula general (3.1) o (3.2):



5 Formas de realización especialmente preferentes de los compuestos de la invención de fórmulas generales (3.1) y (3.2) tienen la fórmula general (3.1.1), (3.1.2), (3.1.3), (3.2.1), (3.2.2) o (3.2.3):



donde

X' significa -NR₁₆-, -O-, o -S-; con preferencia significa -NR₁₆-; y

X'' significa -N= o -CR₁₈=; con preferencia significa -CR₁₈=; y

A₅ significa -N= o -CR₁₉;

A₆ significa -N= o -CR₂₀;

A₇ significa -N= o -CR₂₁;

A₈ significa -N= o -CR₂₂;

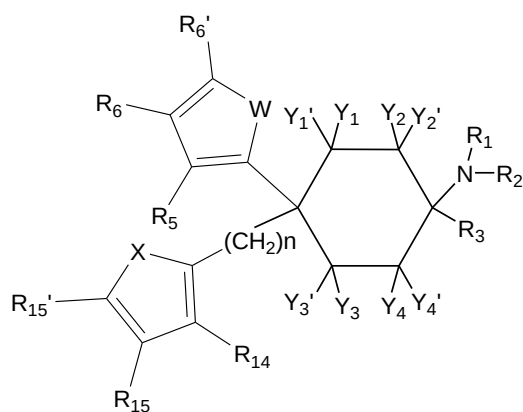
con la condición de que como máximo dos de los grupos A₅, A₆, A₇ y A₈, preferentemente 0, 1 ó 2 de A₅, A₆, A₇ y A₈, sean -N=;

R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₂ en cada caso con independencia entre sí significan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₂₇, -SR₂₇, -SO₂R₂₇, -CN, -COOR₂₇, -CONR₂₇, -NR₂₈R₂₉, =O o -R₀; preferentemente -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN o -NO₂;

R₂₇ en cada caso independientemente significa -H o -R₀;

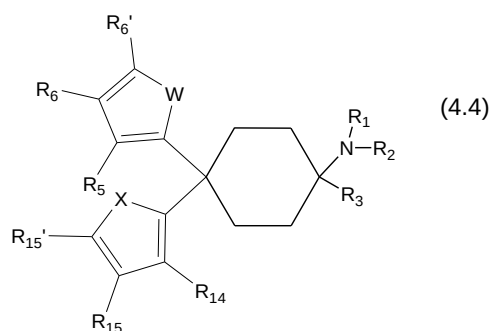
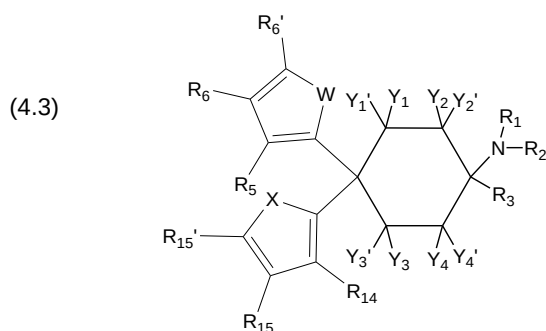
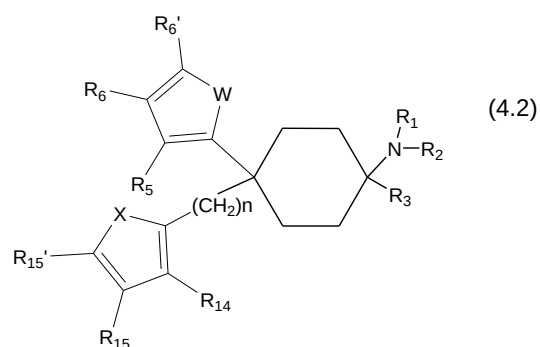
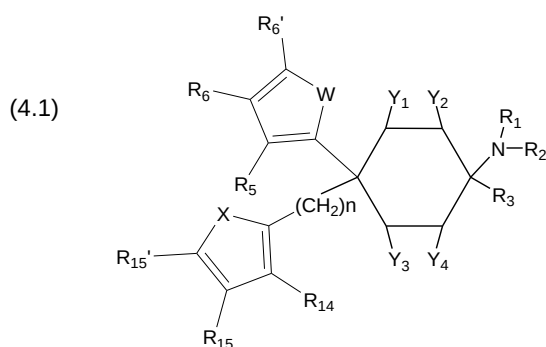
R_{28} y R_{29} con independencia entre sí significan -H o $-R_0$; o R_{14} y R_{15} juntos significan $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{30}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$; R_{30} significa -H o -alifático(C_{1-6}).

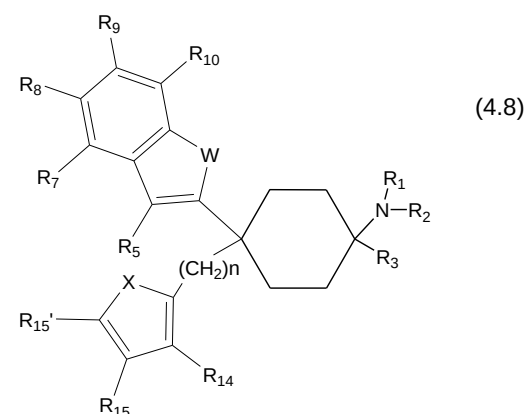
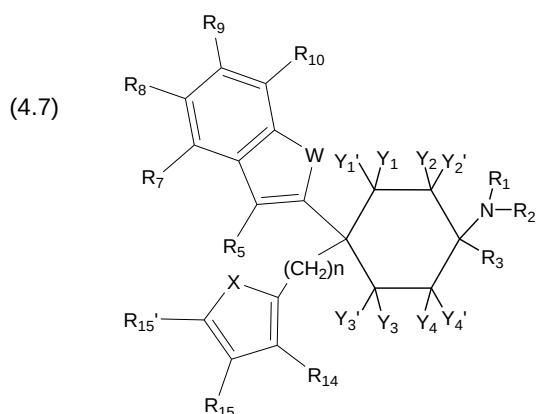
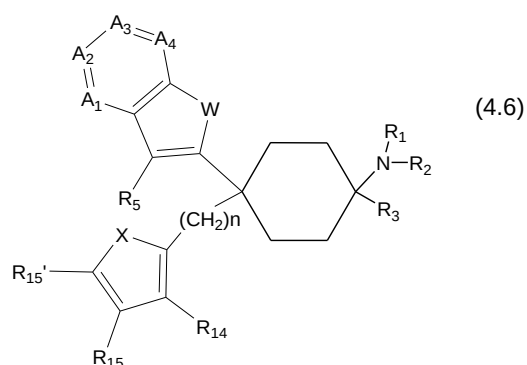
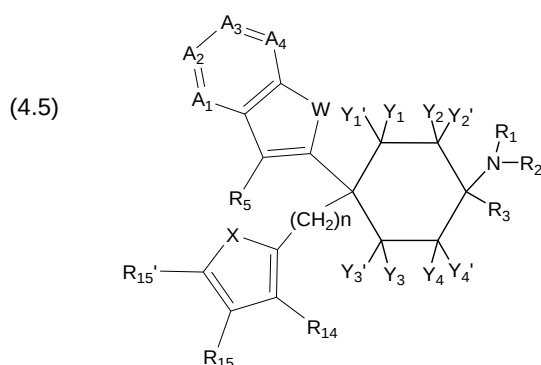
5 Formas de realización especialmente preferentes de los compuestos de la fórmula general (3) tienen la fórmula general (4):



(4)

10 Formas de realización preferentes de los compuestos de la invención de fórmula general (4) tienen la fórmula general (4.1), (4.2), (4.3), (4.4), (4.5), (4.6), (4.7) o (4.8):





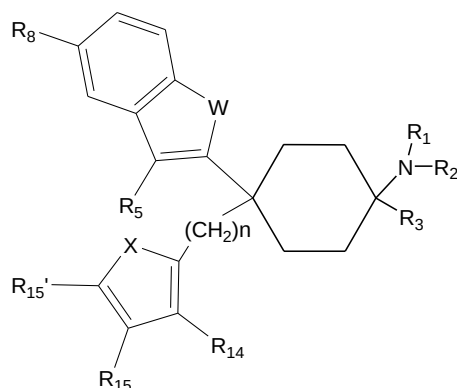
Los compuestos de la invención se definen mediante sustituyentes, por ejemplo mediante R_1 , R_2 y R_3 (sustituyentes de 1ª generación), que a su vez están eventualmente sustituidos (sustituyentes de 2ª generación). Según la definición, estos sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos de nuevo por sustituyentes (sustituyentes de 3ª generación). Si por ejemplo $Y_1 = -R_0$ siendo $R_0 = -\text{alifático}(C_{1-8})$ (sustituyente de 1ª generación), entonces el $-\text{alifático}(C_{1-8})$ puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con $-OR_0$, donde $R_0 = -\text{arilo}$ (sustituyente de 2ª generación). De ello resulta el grupo funcional $-\text{alifático}(C_{1-8})-\text{O}-\text{arilo}$. El $-\text{arilo}$ puede estar a su vez también sustituido, por ejemplo con $-\text{Cl}$ (sustituyente de 3ª generación). De ello resulta un grupo funcional final $-\text{alifático}(C_{1-8})-\text{O}-\text{aril}-\text{Cl}$.

5 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.

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 R_0 a R_{30} pueden estar en cada caso eventualmente sustituidos, pero los sustituyentes correspondientes no podrán estar sustituidos de nuevo.

15 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 R_0 a R_{30} no están sustituidos.

Según la invención, formas de realización especialmente preferentes de los compuestos de fórmula general (4.8) son los compuestos de fórmula general (4.8.1)



(4.8.1)

donde

W significa -O- o -NR₁₁-;

X significa -O-, -NR₁₆- o -CR₁₇=CR₁₈-;

5 n significa el número 0 ó 1;

R₁ significa -CH₃;

R₂ significa -H o -CH₃; o

R₁ y R₂ juntos forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₄-;

10 R₃ significa -alifático(C₁₋₈), -arilo o heteroarilo; preferentemente -alquilo(C₁₋₈), -fenilo, tienilo, furilo o pirrolilo; estos grupos están sin sustituir o sustituidos una o varias veces, preferentemente con sustituyentes elegidos, independientemente entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

15 R₅ y R₁₄ con independencia entre sí significan -H, -F, -alifático(C₁₋₈), -(alifático(C₁₋₈))-arilo, -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)R₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)OR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)NHR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)N(R₀)₂ o -(alifático(C₁₋₈))-NHS(=O)₁₋₂R₀;

R₈ significa -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN o -NO₂;

R₁₁ significa -H;

20 R₁₄, R₁₅ y R_{15'} con independencia entre sí significan -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; o R₁₅ y R_{15'} juntos forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de seis eslabones, que contiene eventualmente uno o dos heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre N, S y O; el anillo así formado puede estar sin sustituir o sustituido una o varias veces, los sustituyentes se eligen con independencia entre sí de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂;

R₁₆ significa -H; y

R₁₇ y R₁₈, con independencia entre sí, significan -H o -F.

25 Son especialmente preferentes los compuestos del grupo:

• 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;

• 1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina;

30 • 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 1-bencil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;

• N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina;

• 2,2'-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexano-1,1-diil)bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il);

• N-metil-1-fenil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;

35 • 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina;

• N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina;

• 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1,4-difenilciclohexanoamina;

• 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de N,N-dimetil-4,4-bis(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina;

40 • 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;

• N,N,4-trimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina y

• 4-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina

• 2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))diacetato de dimetilo;

45 • 2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))dietanol;

• 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;

• 1-butil-4,4-bis(3-(2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina;

- 4-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina;
 - 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
 - 2-(2-(2-(4-butil-4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona;
 - 2-[2-[2-(4-butil-4-dimetilamino-1-[3-(2-(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]-1H-indol-2-il)ciclohexil]-1H-indol-3-il)etil]-2H-isoindol-1,3-diona;
 - 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina;
 - 3,3'-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-2,3-il)dipropionato de dimetilo;
 - 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
 - 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-ilciclohexilamina;
 - 1-butil-4,4-bis(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina;
 - 1-butil-4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
 - 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(tiofen-2-il)ciclohexilamina;
 - 4-(3-metoxifenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina;
 - amida de ácido N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentanosufónico;
 - 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-ilciclohexilamina;
 - N,N-dimetil-1-fenil-4,4-bis(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
 - 1-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea;
 - 1,1'-(2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil)bis(etan-2,1-diil)bis(3-fenilurea);
 - 1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina;
 - 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-ciclohexilamina;
 - (fenil-2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1 H-indol-3-il)etilcarbamato;
 - 1-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea;
 - N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
 - N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-4-(tiofen-2-il)-ciclohexilamina
- y sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos.

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 de un medicamento.

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

- Los compuestos de la invención poseen una afinidad para con el receptor ORL1 similar a la que tienen los compuestos publicados como compuestos ejemplares en el documento WO 2004/043967. Pero, en comparación con estos compuestos, poseen una selectividad mayor con respecto al receptor opioide kappa, que es el causante de efectos secundarios, en especial de disforia, sedación y diuresis. Por otro lado, los compuestos de la invención tienen una afinidad con una proporción favorable ORL1/ μ , es decir, una afinidad equilibrada con el receptor opioide μ , que no es demasiado fuerte. Esto es ventajoso porque el receptor opioide μ se ha relacionado con efectos secundarios, en especial con depresión respiratoria, estreñimiento y dependencia de adicción. Por consiguiente, los compuestos de la invención son idóneos en especial 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, 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, 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 debe 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 aplicación oral son idóneas las formulaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes; para la aplicación 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 administrables vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de la invención de modo retardado. Los compuestos de la invención pueden administrarse también en forma "depot" de larga duración 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 de su peso, del modo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, con preferencia de 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos un compuesto de la invención.

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.

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

Se ha identificado el receptor de ORL1 en especial en los 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.

- 10 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.

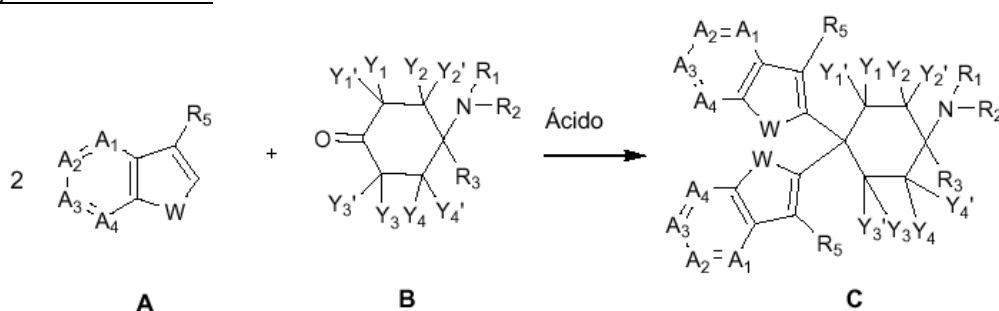
Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de estados de ansiedad (miedo), estrés y de síndromes relativos al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas 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, dificultades auditivas, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta de comida, 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 enfermedades neurodegenerativas asociadas con ella, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción de los opioides.

- 25 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.

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 del dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de un medicamento de la invención.

- 30 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.

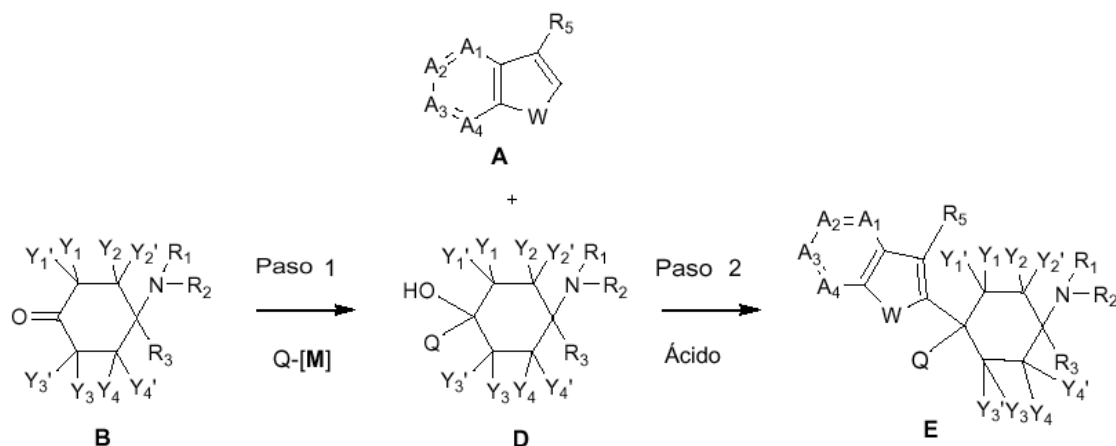
Esquema general de síntesis 1



- 35 Los compuestos de fórmula general A pueden hacerse reaccionar, con la intervención de un ácido orgánico o de su éster de trimetilsililo o de un ácido inorgánico o mediante la adición de una sal de un metal de transición, con los compuestos de fórmula general B para obtener los compuestos de fórmula general C. Los compuestos de fórmula general A son productos comerciales (además se pueden encontrar ejemplos de síntesis en WO 2008/009416). La síntesis de los derivados de ciclohexanona de fórmula general B es conocida de la bibliografía técnica (WO 05/066183, WO 04/0043967, WO 02/90317, US-4065573, Lednicer y col., J. Med. Chem. 23, 424-430, 1980).

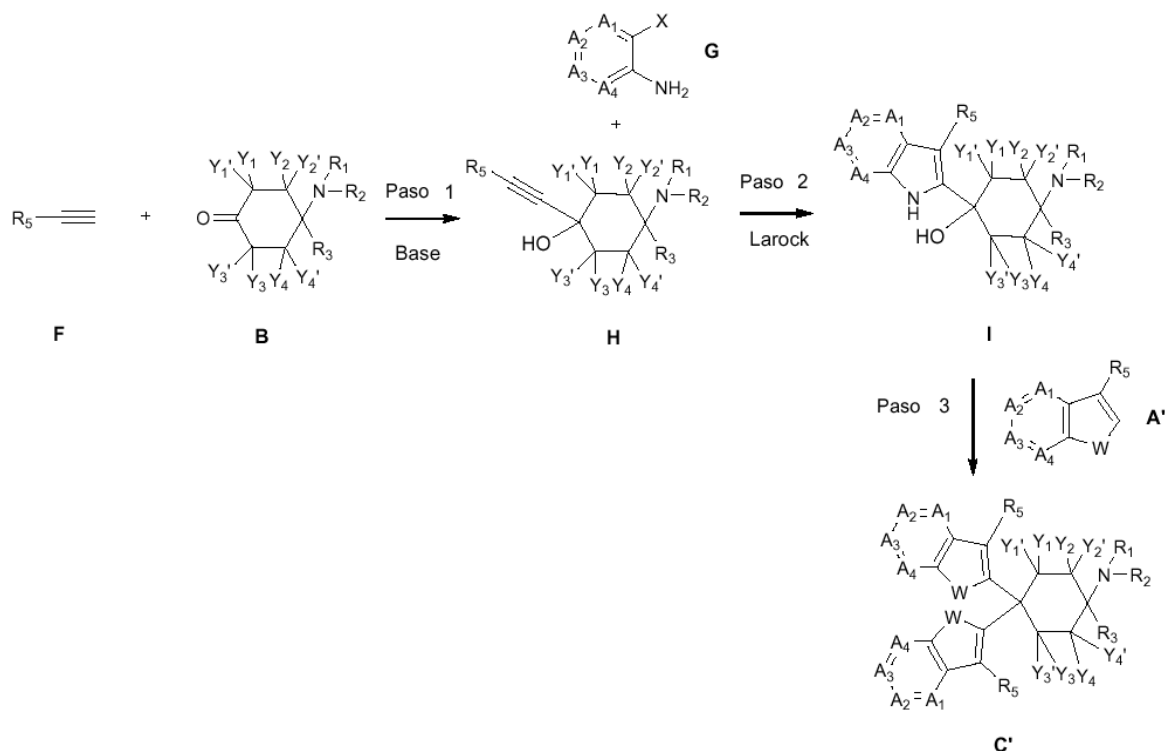
- 40 Esquema general de síntesis 2

cuando Q = arilo, heterilo



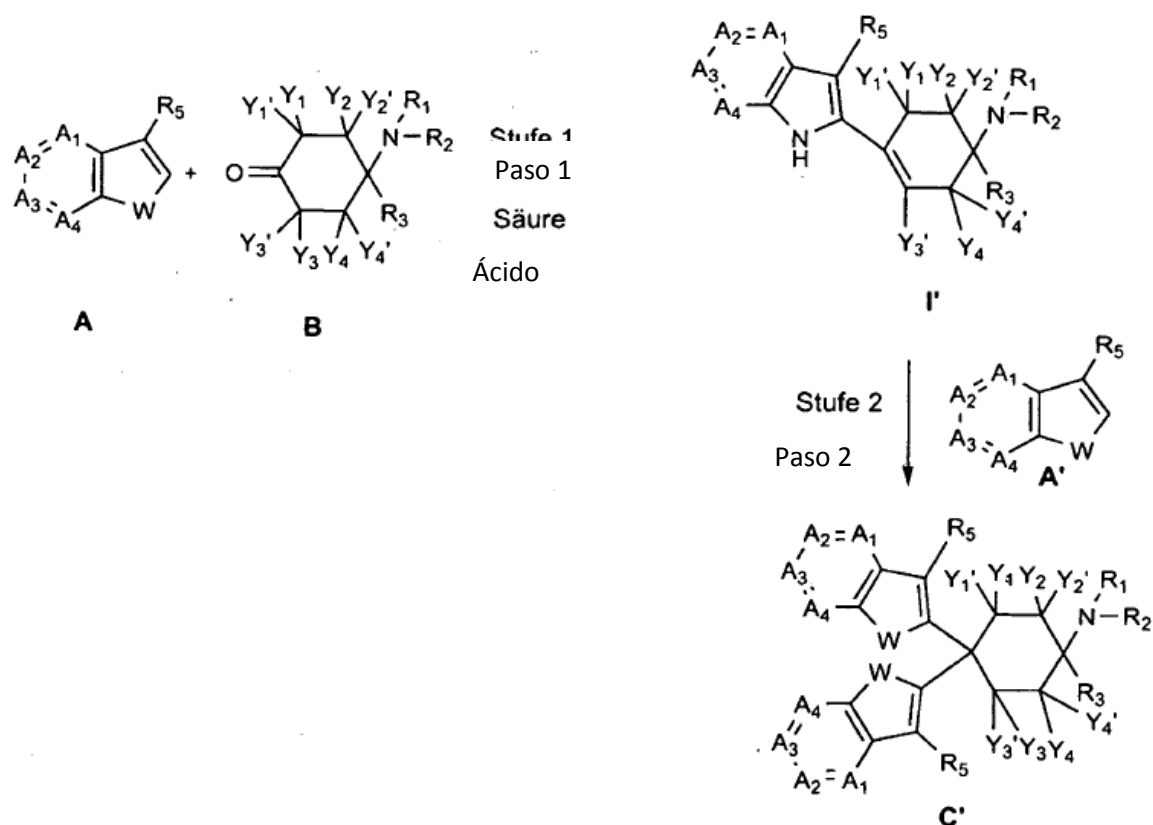
- 5 En el paso 1 se hacen reaccionar compuestos organometálicos del tipo Q-[M] (en los que por ejemplo [M] = Li o [M] = MgX) en una adición 1,2 a la ciclohexanona de fórmula general B para obtener los compuestos de tipo D. Los compuestos de fórmula general D pueden hacerse reaccionar, en presencia de un ácido orgánico o de su éster de trimetilsililo o de un ácido inorgánico o mediante la adición de una sal de metal de transición, con los compuestos de fórmula general A para obtener los compuestos de fórmula general E (paso 2).

Esquema general de síntesis 3.1



- 10 La reacción de los compuestos F y B para obtener los compuestos de fórmula general H puede realizarse empleando reactivos básicos apropiados (paso 1). En el paso 2 se hacen reaccionar los compuestos de fórmula general G, en la que X significa un grupo halógeno o sulfonato, en una síntesis de indol según Larock con la adición de un catalizador de paladio, con los alquinos de fórmula general H para obtener los indoles de fórmula general I. Los compuestos de fórmula general G son productos comerciales (además se pueden encontrar ejemplos de síntesis en WO 2008/009416). La reacción de los compuestos I con los compuestos de fórmula general A' para obtener los compuestos de fórmula general C' puede realizarse con la intervención de un ácido orgánico o de su éster de trimetilsililo o de un ácido inorgánico o mediante la adición de una sal de metal de transición (paso 3).

Esquema general de síntesis 3.2



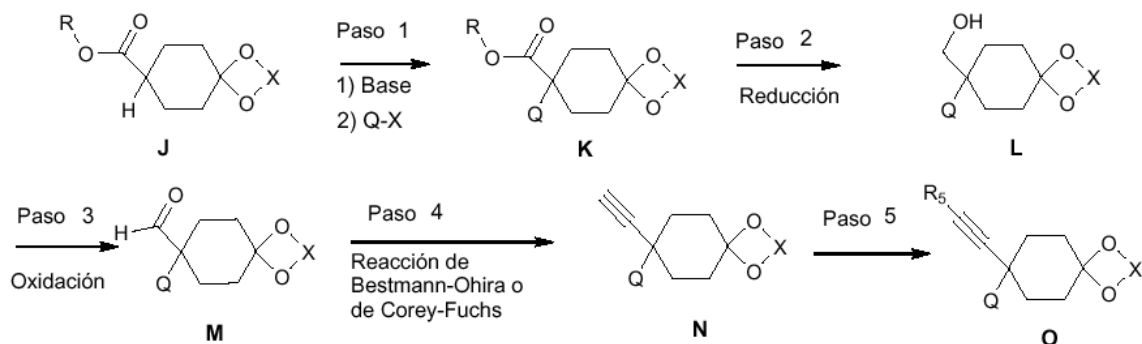
Los compuestos de fórmula general A pueden hacerse reaccionar, con la intervención de un ácido orgánico o de su éster de trimetilsililo o de un ácido inorgánico o mediante la adición de una sal de un metal de transición, con los compuestos de fórmula general B para obtener los compuestos de fórmula general L'. Los compuestos de fórmula general A son productos comerciales (además se pueden encontrar ejemplos de síntesis en WO 2008/009416). La síntesis de los derivados de ciclohexanona de fórmula general B es conocida de la bibliografía técnica (WO 05/066183, WO 04/0043967, WO 02/90317, US-4065573, Lednicer y col., J. Med. Chem. 23, 424-430).

La reacción de I' con los compuestos de fórmula general A' para obtener los compuestos de fórmula general C' se puede realizar con la intervención de un ácido orgánico o de su éster de trimetilsililo o de un ácido inorgánico o mediante la adición de una sal de un metal de transición (Paso 2).

Esquema general de síntesis 4

cuando Q= -(ciclo)alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-(hetero)arilo

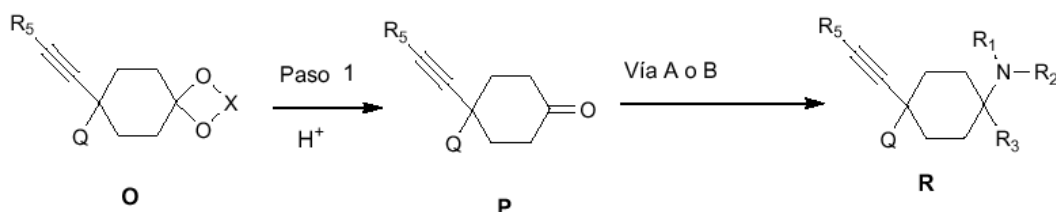
Esquema general de síntesis 4.1



- 15 En el paso 1 se hacen reaccionar los compuestos de fórmula J (donde X se elige de entre el grupo formado por alquilo, alquilo/alquilideno/alquilideno sustituido (saturado/insaturado) con arilo o alquilo) por desprotonación con una base apropiada y reacción con un electrófilo del tipo Q-X para formar los compuestos de fórmula general K. En el paso 2 se realiza la reducción del éster. Los alcoholes resultantes del tipo L pueden oxidarse a aldehídos M (paso

- 3). En el paso 4 se convierten los aldehídos de fórmula general M mediante una reacción de Bestmann-Ohira (Regitz, M. y col., Chem. Ber. 101, 3734-3743, 1968; Harned, A.M. y col., Tetrahedron 61, 12093-12099, 2005) o una reacción de Corey-Fuchs (Corey; Fuchs; THL 36, 3769-3772, 1972) en los alquinos de fórmula general N. La introducción del grupo R_5 para obtener los compuestos de fórmula general O se efectúa en el paso 5 ya sea por desprotonación/alquilación (R_5-X) o ya sea por condensación mediada por metales de transición del tipo reacción de Sonogashira.

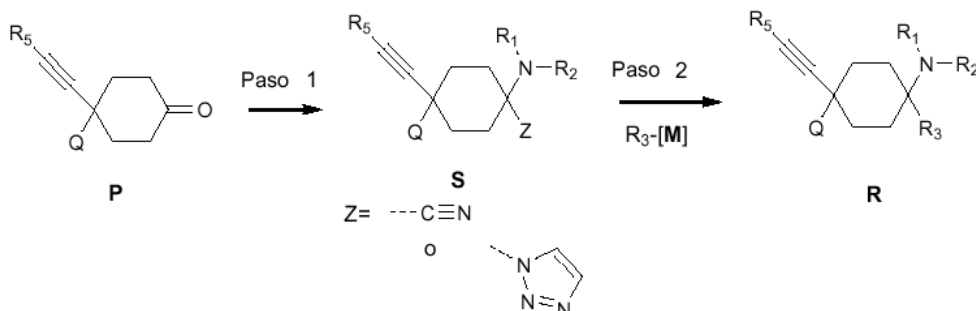
Esquema general de síntesis 4.2



- 10 Los compuestos de fórmula P pueden obtenerse a partir de los correspondientes acetales O, o de sus sales, por métodos que los expertos ya conocen, por ejemplo por desprotección con ácidos. X se elige entre el grupo formado por alquilo, alquilo/alquilideno/alquilideno sustituido (saturado/insaturado) con arilo o alquilo. Los compuestos de fórmula P pueden convertirse en los alquinos de tipo R. Esto puede realizarse por dos métodos: (1) vía A: vía del aminonitrilo o triazol y (2) vía B: vía de la imina (ver más adelante).

Esquema general de síntesis 4.3

- 15 (1) vía A: vía del aminonitrilo o triazol



- 20 Las cetonas P pueden convertirse en las estructuras de fórmula S por reacción con aminas y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H apropiados son, por ejemplo, ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol. Un método especialmente preferido para obtener los compuestos de estructura S (donde Z = -CN) es la reacción de las cetonas P con cianuros metálicos y la amina correspondiente en presencia de un ácido. Otro método especialmente preferido para obtener los compuestos de estructura S es la reacción de las cetonas con 1,2,3-triazol y la amina correspondiente en condiciones deshidratantes.

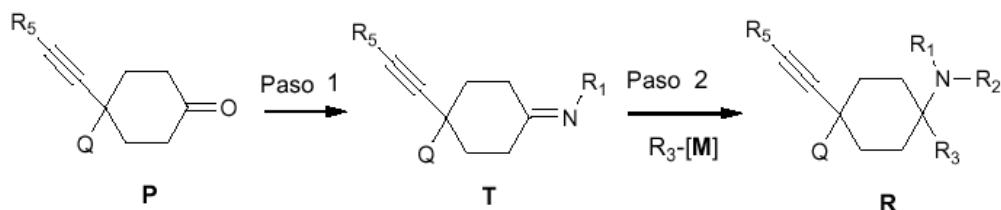
- 25 Los aminonitrilos de fórmula S (donde Z = -CN) pueden convertirse en los compuestos R por reacción con los compuestos organometálicos correspondientes ($R_3-[M]$), con preferencia con compuestos de Grignard. Los compuestos organometálicos son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos.

- 30 Los aminotriazoles de fórmula S (donde Z = -triazol) pueden convertirse en los compuestos R por reacción con los compuestos organometálicos correspondientes ($R_3-[M]$), con preferencia con compuestos de Grignard. Los compuestos organometálicos son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos.

Las condiciones pueden encontrarse en las siguientes citas de la bibliografía técnica: (a) Katritzky y col., Synthesis, 1295-1298, 1992. (b) Prashad, y col., Tetrahedron Lett. 46, 5455-5458, 2005.

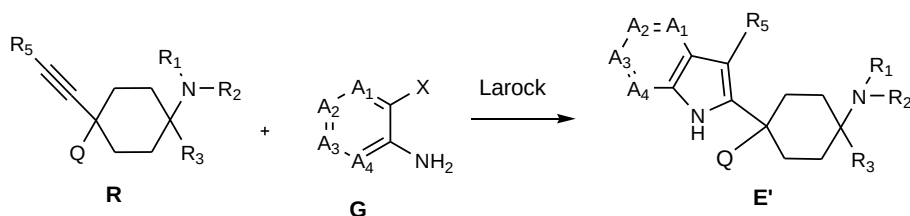
Esquema general de síntesis 4.4

- (2) vía B: vía de la imina



A partir del producto previo de la cetona **P** se sintetiza la imina **T**, que con un nucleófilo ($R_3-[M]$) se convierte en el componente **R**. Los componentes imina **T** requeridos pueden obtenerse por métodos que los expertos ya conocen (Layer, Chem. Rev. **8**, 489-510, 1963). Para la adición del compuesto organometálico $R_3-[M]$ a la imina **T** véase p.ej. Maddox y col., J. Med. Chem. **8**, 230-235, 1965; Kudzma y col., J. Med. Chem. **32**, 2534-2542, 1989.

Esquema general de síntesis 4.5



Los compuestos de fórmula general **G**, donde X significa un grupo halógeno o ácido sulfónico, pueden convertirse, en una síntesis de indol según Larock, en presencia de un catalizador de paladio, por reacción con los alquinos de fórmula general **R**, en los indoles de fórmula general **E'**. Los compuestos de fórmula general **G** son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos del estado de la técnica o que los técnicos pueden deducir fácilmente del estado de la técnica (además se encontrarán ejemplos de síntesis en WO 2008/ 009416).

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 2003/008731, 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.

Ejemplos

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

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.

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.

Ejemplo nº 1

Paso 1
1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina

Se disuelve la 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (395 mg, 2 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-4) junto con 3-metil-5-trifluorometil-1H-indol (398 mg, 2 mmol, para la síntesis véase WO

2008/009415, componente indol Ind-7) en diclorometano (20 ml). A continuación se realiza la adición de ácido trifluorometanosulfónico (0,2 ml, 338 mg, 2,25 mmol). Se agita a t.amb. durante 3 d. Para la purificación se trata la mezcla reaccionante con NaOH 1N (10 ml) y se agita durante 10 min. Una vez separadas las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se obtienen 741 mg de sólido de color marrón claro, que se separa por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol (15:1; 1,5 l); (10:1; 500 ml); (1:1; 500 ml)]. Rendimiento = 103 mg (9%).

RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8,9, 10,1, 14,0, 23,7, 26,6, 29,6, 29,9, 37,3, 42,4, 56,1, 107,6, 109,6, 110,6, 110,9, 115,7, 115,8, 116,0, 116,1, 117,9, 118,5, 121,0, 121,3, 121,5, 121,6, 121,8, 121,9, 122,1, 122,4, 124,1, 124,2, 126,9, 129,6, 129,8, 135,3, 135,9, 138,0, 140,5.

- 10 Paso 2
2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (1:1) (ejemplo nº 1)

- 15 Se disuelve la 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (100 mg, 0,17 mmol) en etanol (10 ml) y se trata con ácido cítrico (36 mg, 0,187 mmol), disuelto en etanol caliente (3 ml). Se agita la solución incolora transparente durante 48 h y después se concentra. Después de añadir dietil éter (10 ml), se agita a t.amb. durante 2 h y se filtra el precipitado con succión. Rendimiento = 68 mg (53%). Punto de fusión = 177–179°C.

Ejemplo nº 2

Paso 1
1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina

- 20 Se disuelve 5-fluor-3-metilindol (596 mg, 4 mmol) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (788 mg, 4 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-4) en diclorometano (30 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (400 μ l, 4,6 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Para la purificación se trata la mezcla reaccionante con NaOH 2N (30 ml) y se agita a t.amb. durante 20 min. Después de separar la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (1,4 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)]. Rendimiento = 400 mg (31%), sólido blanco.

Paso 2
1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina; clorhidrato (1:1) (ejemplo nº 2)

- 30 Se disuelve 1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (400 mg, 0,84 mmol) en etilmetil cetona (50 ml). Después se añade por goteo a t.amb. Me_3SiCl (214 μ l, 1,68 mmol) y se agita durante 1 h. Se forma un precipitado blanco. Se filtra el precipitado con succión, se lava con etilmetilcetona (2 x 5 ml) y después se seca. Rendimiento = 323 mg (75%), sólido blanco. Punto de fusión = 262–304°C.

- 35 RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-D_6$): δ (ppm) = 8,3, 9,1, 13,7, 22,5, 25,4, 26,9, 29,8, 30,2, 37,3, 41,1, 65,9, 102,2, 102,4, 106,3, 106,4, 106,7, 106,8, 108,3, 108,4, 108,6, 108,7, 111,4, 111,5, 111,7, 111,8, 129,4, 129,5, 129,6, 129,7, 131,3, 131,4, 138,6, 139,1, 155,5, 155,6, 157,8, 157,9.

Ejemplo nº 3

Paso 1
1-bencil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina

- 40 Se disuelve 3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (667 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente indol Ind-14) junto con 4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (652 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-3) en diclorometano abs. (45 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,553 ml, 6,3 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 67 h, precipitando un aceite marrón. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (10 ml) y THF (10 ml). Se agita la mezcla durante 60 min más. Después de la separación de las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (1,22 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol (10:1, 1100 ml), acetato de etilo/metanol (2:1, 500 ml), acetato de etilo/metanol (1:2, 750 ml)]. Rendimiento = 152 mg. Punto de fusión = 314–317°C.

- 50 RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 14,0, 26,3, 26,9, 29,4, 30,4, 34,5, 34,9, 37,0, 39,8, 56,9, 108,9, 109,2, 111,2, 111,4, 117,4, 117,5, 118,2, 118,3, 119,9, 120,0, 123,6, 123,7, 125,4, 127,5, 128,3, 128,6, 130,4, 134,3, 134,6, 138,7, 139,2, 142,1, 149,0, 149,1, 150,7.

Paso 2

2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato de 1-bencil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (2:3) (ejemplo nº 3)

Se disuelven 1-bencil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (128 mg, 0,182 mmol) y ácido cítrico (36 mg, 0,187 mmol) en metanol (30 ml). Se concentra la solución transparente con vacío y se disuelve el residuo en etanol (5 ml). A la solución se añade lentamente por goteo a t.amb. acetato de etilo (10 ml) y dietil éter (15 ml). Precipita el citrato en forma de un sólido blanco. Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h, se filtra y se lava con dietil éter. Rendimiento = 94 mg (60%), sólido blanco. Punto de fusión = 155-165°C.

Ejemplo nº 4

N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (ejemplo nº 4)

- 10 Se disuelve 3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (667 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente indol Ind-14) junto con 4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (671 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-12) en diclorometano abs. (45 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,660 ml, 7,43 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 64 h, precipitando un aceite marrón. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (30 ml) y metanol (10 ml). Se agita la
- 15 mezcla durante 60 min más. Después de la separación de las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (1,33 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol 10:1 (1650 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml)]. Rendimiento = 99 mg, sólido amarillo. Punto de fusión = 277–282°C.
- 20 RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-d₆):δ (ppm) = 26,5, 26,6, 31,5, 32,8, 34,8, 34,9, 37,8, 38,9, 58,5, 109,4, 109,5, 111,4, 117,6, 118,4, 120,2, 123,7, 124,7, 126,3, 128,5, 128,6, 134,5, 134,6, 149,06, 149,1, 150,6.

Ejemplo nº 5

2,2'-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexan-1,1-diil)bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol) (ejemplo nº 5)

- 25 Se disuelve 3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (667 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente indol Ind-14) junto con 4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexanona (671 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-14) en diclorometano abs. (45 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,613 ml, 6,9 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 64 h, precipitando un aceite marrón. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (30 ml) y metanol (10 ml). Se agita la
- 30 mezcla durante 60 min más. Después de la separación de las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (1,35 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (90 g); acetato de etilo/metanol 1:1 (2400 ml)]. Rendimiento = 48 mg, sólido de color beige. Punto de fusión = 277–285°C.
- 35 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14,1, 23,7, 24,6, 26,4, 26,6, 26,9, 27,0, 30,8, 31,3, 32,1, 35,4, 35,9, 41,5, 44,1, 54,8, 110,1, 110,9, 111,2, 111,9, 118,1, 118,4, 119,5, 119,8, 121,5, 121,8, 123,7, 129,2, 129,4, 134,1, 134,7, 137,7, 140,4, 149,5, 149,6, 150,9, 151,1.

Ejemplo nº 6

N-metil-1-fenil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (ejemplo nº 6)

- 40 Se disuelve 3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (667 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente indol Ind-14) junto con 4-(metilamino)-4-fenilciclohexanona (610 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-15) en diclorometano abs. (45 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,613 ml, 6,9 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 64 h, precipitando un aceite marrón. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (30 ml) y metanol (10 ml). Se agita la
- 45 mezcla durante 60 min más. Después de la separación de las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (1,47 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (90 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (1200 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (1200 ml)]. Rendimiento = 100 mg, sólido amarillo. Punto de fusión = 115–120°C.
- 50 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 26,7, 26,8, 26,9, 27,4, 28,8, 31,8, 32,7, 35,5, 35,7, 41,6, 56,8, 110,6, 110,8, 111,06, 111,1, 111,4, 118,2, 118,3, 119,6, 119,7, 121,7, 121,8, 123,7, 124,0, 126,3, 126,7, 127,1, 128,2, 128,3, 128,4, 129,1, 129,3, 134,4, 134,5, 137,6, 139,1, 149,48, 149,53, 150,9, 151,1.

Ejemplo nº 7 y ejemplo nº 8

Paso 1

4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(tiofen-2-il)ciclohexanol (diastereómeros polar y apolar)

- Se deposita 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-10) en un matraz que contiene THF absoluto (30 ml) y en 10 min se trata con una solución de bromuro de 2-tienil-magnesio (1M en THF, 22,5 ml, 22,5 mmol). Se mantiene la solución reaccionante en ebullición a reflujo durante 2 h. Para la purificación, enfriando con un baño de hielo, se añaden cuidadosamente a la solución pedazos de hielo y una disolución saturada de NH_4Cl (25 ml). Después se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (20 ml) y una disolución saturada de NaCl (20 ml) y se secan con sulfato sódico. A continuación se eliminan por completo los componentes volátiles con vacío. Se realiza la separación cromatográfica de la mezcla de sustancias (3,78 g) a través de gel de sílice 60 (150 g) con acetato de etilo/metanol (1:1).

Rendimiento (diastereómero apolar): 430 mg (14%), sólido de color beige.

RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 28,7, 35,3, 37,8, 58,2, 69,8, 121,4, 123,2, 126,2, 126,4, 126,6, 127,2, 139,0, 156,4.

Rendimiento (diastereómero polar): 980 mg (33%), sólido de color beige. Punto de fusión = 136–141°C

- RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 28,3, 36,5, 37,9, 60,4, 69,5, 121,3, 123,3, 126,2, 126,3, 127,5, 127,6, 136,5, 155,8.

Paso 2

N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar)

- Con exclusión de humedad, se deposita escatol (430 mg, 3,28 mmol) junto con 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(tiofen-2-il)ciclohexanol (350 mg, 1,16 mmol, diastereoisómero polar) en un matraz que contiene diclorometano seco (40 ml) y se trata rápidamente con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,23 ml, 1,27 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Para la purificación se separa el precipitado formado filtrándolo con una frita y secándolo. Se trata con diclorometano (10 ml) y NaOH 2N (2 ml) y se agita la suspensión durante 2,5 días. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y después se concentran.

Rendimiento (diastereómero apolar) 110 mg (22%), sólido amarillo claro. Punto de fusión = a partir de 215°C.

RMN- C^{13} (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10,1, 28,5, 34,2, 37,2, 42,4, 68,4, 105,8, 110,8, 117,7, 118,2, 119,1, 120,9, 121,9, 123,6, 126,4, 128,9, 129,1, 129,6, 129,7, 129,8, 135,2, 135,5, 152,9.

Paso 3

- N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina; 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato (1:1) (ejemplo nº 7, diastereómero apolar)

- Se disuelve N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (90 mg, 0,22 mmol, diastereómero apolar) en propan-2-ol (20 ml) en ebullición y se trata con una solución caliente de ácido cítrico [60 mg, 0,31 mmol, en propan-2-ol (2 ml)]. Después de concentrar el disolvente a 1–2 ml se forma un precipitado. Para completar la precipitación se mantiene la mezcla a 5°C durante 18 h, después se filtra el sólido con una frita y se seca. Rendimiento = 55 mg (41%), sólido vítreo.

RMN- H^1 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,55–1,78 (ancha s, 2H), 1,79–1,99 (ancha s, 3H), 2,05–2,29 (ancha s, 6H), 2,3–2,67 (m, 7H), 2,94–3,02 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,70–7,81 (m, 11H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo nº 8

- N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina (ejemplo nº 8, diastereómero polar)

- Se añade a las aguas madres obtenidas en el paso 2 después de la separación del precipitado NaOH 2N (10 ml) y se agita durante 10 min. Después se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se concentran y se purifica el residuo (670 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (100 ml)]. Rendimiento = 252 mg (52%). Punto de fusión = 202–205°C (recrist. en metanol).

RMN- C^{13} (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9,6, 30,2, 33,6, 38,0, 43,4, 60,6*, 106,0*, 110,2, 117,9, 118,9, 121,2, 124,3*, 126,7, 126,8, 127,6*, 127,8*, 130,3, 133,7.

* señales ensanchadas

Ejemplo nº 9

Paso 1

4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexanol (diastereómeros polar y apolar)

- 5 A una solución de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-10) en THF abs. (20 ml) se añade una solución de bromuro de fenil-magnesio (20 ml, 1M en THF, 20 mmol) durante 10 min. Con ello la mezcla se calienta hasta aprox. 40°C. Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla a ebullición durante 2 h. Pasada aprox. 1 h se forma un precipitado. Para la purificación se enfría la mezcla con hielo y cuando alcanza aprox. 5°C se añaden pedazos de hielo (aprox. 2 g). Después se añade a la mezcla una disolución saturada de NH₄Cl (20 ml). Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (3,1 g) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (100 ml), acetato de etilo/etanol 1:1 (100 ml)].

Rendimiento (diastereoisómero apolar): 405 mg (13%), sólido incoloro. Punto de fusión = 114–115°C (recrist. en metanol).

- 15 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 29,2, 34,5, 38,1, 58,7, 72,9, 124,8, 126,4, 126,7, 126,8, 127,4, 128,2, 139,34, 148,9.

Rendimiento (diastereoisómero polar): 881 mg (26%), sólido incoloro. Punto de fusión = 123–126°C (recrist. en metanol).

RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28,6, 35,8, 38,2, 61,5, 72,3, 124,5, 126,7, 127,9, 128,0, 128,1, 135,8, 148,5.

Paso 2

- 20 N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1,4-difenilciclohexanoamina(un diastereómero)

- 25 Se deposita escatol (393 mg, 3 mmol) junto con 4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexanol (590 mg, 2 mmol, diastereómero polar) en un matraz que contiene diclorometano (40 ml) y se trata rápidamente con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,6 ml, 3,31 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 43 h. Para la purificación, se trata la mezcla con NaOH 2N (20 ml) y se agita durante 10 min. Después se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (945 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); hexano/acetato de etilo 1:1 (100 ml)]. Se disuelve la mezcla de amina resultante en diclorometano (5 ml) y se trata con HCl 2N (5 ml). Se forma un precipitado insoluble (136 mg, rendimiento = 15%, punto de fusión = 303–307°C), que se separa de la mezcla de las fases por filtración. Se trata el sólido con diclorometano (10 ml) y NaOH 2N (10 ml) y se agita. Después de 17 h se separa el sistema bifásico transparente resultante y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Rendimiento = 14% 114 mg (14%).Punto de fusión = 193–207°C.

Paso 3

- 35 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1,4-difenilciclohexanoamina(1:1) (ejemplo nº 9, un diastereómero)

- 40 Se disuelve N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1,4-difenilciclohexanoamina (120 mg, 0,29 mmol) en 2-propanol (10 ml) en ebullición y se trata con una solución caliente de ácido cítrico [70 mg, 0,36 mmol, en 2-propanol (2 ml)]. Después de concentrar el disolvente hasta aprox. 5 ml se forma un precipitado. Para completar la precipitación se mantiene la mezcla a 5°C durante 18 h, después se filtra el sólido con una frita y se seca. Rendimiento = 77 mg (44%), sólido vidrioso.

RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-d₆):δ (ppm) = 10,0, 29,1*, 31,0, 32,4*, 37,3, 43,8*, 71,4, 105,5, 110,6, 117,4*, 118,1*, 120,5*, 125,3*, 125,9, 128,1*, 128,6, 129,0*, 129,7, 135,1, 147,3*, 171,1, 176,2*.

* señales ensanchadas

Ejemplo nº 10

- 45 Paso 1

N,N-dimetil-4,4-bis(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina

- 50 Se disuelve 3-metilbenzofurano (354 mg, 3 mmol) junto con 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (651 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-10) en diclorometano (25 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,3 ml, 3,4 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 20 h. Para la purificación se trata la mezcla reaccionante con NaOH 2N (10 ml). Se agita la mezcla durante 20 min más. Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (950 mg) por cromatografía de columna

(eluyente: EtOAc) y a continuación se recristaliza en etanol (60 ml). Rendimiento = 182 mg. Punto de fusión = 164–166°C.

Paso 2

- 5 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de N,N-dimetil-4,4-bis(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (1:1) (ejemplo nº 10)

Se disuelve N,N-dimetil-4,4-bis(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (410 mg, 0,88 mmol) en etanol en ebullición (70 ml) y se trata con ácido cítrico (300 mg, 1,6 mmol), disuelto en etanol caliente (10 ml). Se concentra la solución a aprox. 10 ml y se guarda a 5°C durante 3 h. Se separan los cristales por filtración sobre una frita. Rendimiento = 349 mg (60%). Punto de fusión = 161–164°C.

- 10 RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6): δ (ppm) = 7,4, 8,2, 28,6*, 29,9*, 37,3, 42,4, 43,6*, 71,7, 110,0, 110,6, 110,8, 111,4, 119,0, 119,2, 122,3, 122,4, 123,9, 124,1, 128,5*, 130,2, 130,5, 152,0, 152,4, 171,2, 175,8.
*señales ensanchadas.

Ejemplo nº 11

- 15 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina (1:1) (ejemplo nº 11)

Se disuelve 3-metilindol (262 mg, 2 mmol) junto con 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (434 mg, 2 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-10) en diclorometano (20 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,44 ml, 2,45 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 20 h. Para la purificación, se trata la mezcla reaccionante con NaOH 2N (10 ml). Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (638 mg) por cromatografía de columna (eluyente: EtOAc). Se disuelve el sólido resultante (200 mg) en etanol (3 ml) y se trata con ácido cítrico (48 mg, 0,25 mmol). Se deja la solución en reposo a t.amb. durante 3 días. Se filtra el sólido con una frita. Rendimiento = 79 mg (14%). Punto de fusión = a partir de 168°C.

- 25 RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm) = 1,78 (s, 3H), 1,93-2,15 (m, 6H), 2,26 (s, 6H), 2,45-2,70 (m, 6H), 2,83-2,95 (m, 2H), 4,14-4,67 (ancha s, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,89-6,99 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 2H), 10,30 (s, 1H), 10,82 (s, 1H)

Ejemplo nº 12

Paso 1

- 30 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina

Se disuelve 3-(2-piridin-4-il)-1H-indol (667 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente indol Ind-14) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (592 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO 2008/009415, componente cetona Ket-4) en diclorometano (45 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,553 ml, 6,3 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 67 h, precipitando un aceite marrón. Para la purificación, se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (10 ml) y THF (10 ml). Se agita la mezcla durante 60 min más. Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (1,24 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol (10:1, 1200 ml), acetato de etilo/metanol (5:1, 600 ml), acetato de etilo/metanol (2:1, 700 ml), acetato de etilo/ metanol (1:2, 750 ml), metanol (800 ml)]. Rendimiento = 121 mg. Punto de fusión = 274–282°C.

RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 14,0, 23,1, 26,0, 26,5, 26,8, 28,9, 30,7, 34,7, 35,0, 37,2, 55,5, 109,1, 109,6, 111,4, 111,5, 117,5, 117,6, 118,3, 118,4, 120,1, 123,7, 128,6, 134,5, 134,8, 139,6, 141,4, 149,1, 150,7.

Paso 2

- 45 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (1:1) (ejemplo nº 12)

Se disuelven 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (96 mg, 0,154 mmol) y ácido cítrico (31 mg, 0,161 mmol) en metanol (4 ml). A la solución se añade lentamente por goteo a t.amb. acetato de etilo (4 ml) y dietil éter (16 ml). Precipita un polvo blanco. Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h, se filtra y se lava con dietil éter. Rendimiento = 100 mg (80%), sólido blanco. Punto de fusión = 134–142°C.

- 50 **Ejemplo nº 13**

Paso 1

2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))diacetato de dietilo (ejemplo nº 13)

Se disuelve 3-indolilacetato de metilo (950 mg, 5,02 mmol) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (395 mg, 2,00 mmol) en diclorometano abs. (20 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,230 ml, 2,62 mmol). Se agita la mezcla a 23°C durante 111 h. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (10 ml). Se

- 5 agita la mezcla durante 5 min más. Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (aceite marrón, 1,55 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo (600 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (1.000 ml)]. Se obtiene el compuesto bisindol buscado en forma de un sólido blanco (149 mg, 13%, p.f. 117-121°C).
- 10 Ejemplo nº 13: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm = 14,1, 23,8, 26,5, 29,7, 30,2, 30,9, 31,2, 31,4, 37,3, 44,3, 52,3, 52,4, 55,9, 101,4, 103,0, 110,8, 110,9, 117,7, 117,8, 118,9, 119,1, 121,6, 121,8, 129,0, 129,2, 135,1, 135-5, 139,5, 141,6, 174,8, 174,9

Olefina 4: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14,2, 23,6, 25,6, 26,8, 28,5, 30,5, 32,2, 38,0, 51,9, 55,9, 104,3, 110,5, 118,7, 119,8, 122,0, 127,6, 128,4, 134,9, 137,4, 172,7

15 Ejemplo nº 14

Paso 1

2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))dietanol (ejemplo nº 14)

A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (75 mg, 1,97 mmol) en tetrahidrofurano abs. (10 ml) se añade bajo argón 2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))diacetato de dimetilo (100 mg, 0,1791 mmol). Se agita la mezcla durante 30 minutos a 23°C. Bajo enfriamiento se añade una disolución 1N de hidróxido de sodio (20 ml) y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con dietil éter (3 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y los componentes volátiles se eliminan por completo en vacío. De este modo se obtiene el producto con un rendimiento de 76 mg (90%) en forma de un sólido blanco (p.f. 174-178°C).

- 25 Ejemplo nº 14: RMN-C¹³ (101 MHz, CD₃OD) δ ppm: 14,4, 24,7, 27,5, 29,3, 29,5, 30,1, 32,1, 32,8, 37,9, 42,9, 58,2, 63,0, 63,1, 108,3, 108,5, 111,88, 111,94, 118,77, 118,80, 119,6, 119,7, 121,7, 121,8, 130,92, 130,94, 136,37, 136,41, 141,0, 141,4

Ejemplo nº 15 y ejemplo nº 16

Paso 1

- 30 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina

Se mezcla 3-[(2-piridin-4-il)etil]-1H-indol (1,38 g, 6,21 mmol) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (1,23 g, 6,23 mmol) con HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 6 ml) y se agita durante 2 h a 23°C. A continuación la mezcla se diluye con diclorometano (100 ml). Bajo enfriamiento se añade una disolución 5N de hidróxido de sodio (50 ml). La carga se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 X 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (2,53 g, sólido marrón) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (110 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (1.200 ml), metanol (1.200 ml)]. Se obtienen 1,53 g (61%) del compuesto buscado (p.f.: 146-150°C).

- 40 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14,2, 23,7, 25,6, 26,0, 26,9, 28,5, 30,5, 32,3, 36,4, 38-0, 55,9, 110,4, 110,6, 118,3, 119,4, 121,8, 124,4, 126,5, 128,7, 129,2, 135,1, 136,3, 149,5, 151,2

Paso 2

1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (ejemplo nº 15, diastereoisómero apolar y ejemplo nº 16, diastereoisómero polar)

Se disuelve 3-metil-1H-indol (400 mg, 3,05 mmol) junto con 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina (605 mg, 1,51 mmol) en diclorometano abs. (20 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,32 ml, 3,64 mmol). Se agita la mezcla a 23°C durante 112 h. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (20 ml). Se agita la mezcla durante 5 min más. Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (aceite marrón, 1,12 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (60 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (1.200 ml)]. Se obtienen el diastereoisómero apolar (136 mg, 17%, p.f. 193-198°C) y el diastereoisómero polar (46 mg, 6%, p.f. 162-167°C) en forma de sólidos blancos.

- 45
- 50

Ejemplo nº 15: (diastereoisómero apolar): RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,4, 14,1, 23,7, 26,2, 26,6, 29,9, 30,5, 31,6, 36,0, 37,4, 42,3, 56,0, 108,7, 109,9, 110,8, 118,0, 118,3, 118,2, 119,4, 121,3, 121,7, 123,8, 129,5, 130,2, 134,0, 134,6, 136,3, 140,1, 149,4, 151,4

5 Ejemplo nº 16: (diastereoisómero polar): RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,3, 14,1, 23,7, 26,5, 27,0, 29,6, 30,7, 31,6, 35,4, 37,4, 41,7, 56,1, 107,0, 110,6, 111,0, 111,5, 118,0, 118,3, 119,2, 119,5, 121,3, 121,6, 123,7, 129,3, 130,4, 134,0, 134,5, 137,9, 138,8, 149,5, 151,0

Ejemplo nº 17

Paso 1

2-[2-(1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

10 Una solución de 3-(2-bromoetil)-1H-indol (4,48 g, 20 mmol) e isoquinolina (5,33 g, 40 mmol) en dioxano abs. (50 ml) se agita durante 6 h a 80°C. A continuación se retira el disolvente en vacío, el residuo se concentra con $CHCl_3$ y el residuo se purifica mediante cromatografía flash con $CHCl_3/MeOH$ (50:1). Rendimiento: 4,78 g (86%), sólido blanco

RMN- H^1 ($DMSO-d_6$): 2,76 (6 H, m); 2,95 (2 H, m); 3,66 (2 H, s); 7,06 (6 H, m); 7,18 (1 H, s); 7,34 (1 H, d); 7,56 (1 H, s); 10,77 (1 H, s).

15 Paso 2

1-butil-4,4-bis(3-(2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina

20 Se disuelve 2-[2-(1H-indol-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (850 mg, 3,07 mmol) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (300 mg, 1,52 mmol) en diclorometano abs. (10 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,230 ml, 2,62 mmol). Se agita la mezcla a 23°C durante 6 d. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (10 ml). Se agita la mezcla durante 5 min más. Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (aceite marrón, 1,24 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (60 g); acetato de etilo (240 ml)]. Se obtiene el compuesto bisindol buscado en forma de un sólido casi blanco (89 mg, 8%), que de acuerdo con el espectro de RMN está contaminado.

25 Compuesto bisindol: RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 14,1, 22,6, 22,8, 23,8, 26,5, 28,4, 28,7, 29,5, 30,7, 31,6, 37,5, 43,1, 50,8, 51,0, 56,1, 57,0, 58,9, 59,4, 108,6, 110,0, 110,5, 110,6, 117,6, 117,8, 118,4, 118,6, 121,0, 121,2, 125,6, 125,8, 126,8, 128,9, 129,2, 129,3, 134,3, 134,6, 134,8, 135,0, 135,4, 138,3, 140,3

Paso 3

30 1-butil-4,4-bis(3-(2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina, clorhidrato (ejemplo nº 17)

35 Se disuelve 1-butil-4,4-bis(3-(2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina (57 mg, 0,079 mmol) en etilmetilcetona (2 ml). La solución se trata a t.amb. con clorotrimetilsilano (50 ml, 0,391 mmol). La mezcla reaccionante transparente se vuelve inmediatamente turbia. Se agita durante 30 min a 23°C. El precipitado blanco se filtra con succión. El sólido se lava con etilmetilcetona (3 x 0,5 ml) y después se seca. Se obtiene el clorhidrato (48 mg, aprox. 80%) en forma de un sólido de color beige claro.

Ejemplo nº 18

Paso 1

4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol (diastereoisómero apolar y diastereoisómero polar)

40 Se disuelve 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (4,34 g, 20 mmol) bajo exclusión de oxígeno en tetrahidrofurano absoluto (60 ml), bajo enfriamiento con hielo se trata con una solución de bromuro de 4-metoxifenil-magnesio (90 ml, 45 mmol, 0,5N) y se cuece durante 2 h a reflujo. Para la purificación se trata la mezcla bajo enfriamiento con hielo con una di solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se aísla un producto en bruto, que se purifica por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (1.000 ml), metanol (1.000 ml)]. Se forman 2,016 g (31%, p.f. 174-175°C) del producto apolar y 2,51 g (39%, p.f. 149-151°C) del producto polar. Los dos pueden recrystalizar a partir de acetato de etilo.

Diastereoisómero apolar: RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm: 28,7, 34,2, 37,8, 54,9, 58,0, 70,5, 113,0, 125,8, 126,1, 126,6, 127,2, 139,4, 142,7, 157,5

50 Diastereoisómero polar: RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm: 28,1, 35,5, 37,9, 54,9, 60,7, 70,2, 113,0, 125,5, 126,1, 127,5, 127,8, 136,6, 142,1, 157,5

Paso 2

4-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina (ejemplo nº 18, mezcla de dos diastereoisómeros)

- 5 Se disuelve 3-metil-1H-indol (393 mg, 3 mmol) y 4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol apolar (651 mg, 2 mmol) con exclusión de oxígeno con diclorometano absoluto (50 ml), se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (581 µl, 3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Para la purificación la mezcla se trata con NaOH 5N (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se aísla un producto en bruto, que se purifica por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (1.000 ml)]. Se
- 10 obtiene el producto con un rendimiento de 600 mg (68%) con un punto de fusión de 90-95°C en forma de un sólido blanco. Se trata de una mezcla de dos diastereoisómeros (aprox. 1:1), que no se pueden separar debido al mismo valor R_f.

- 15 Ejemplo nº 18: mezcla de diastereoisómeros: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 9,9, 30,1, 31,3, 32,2, 37,7, 43,4, 54,8, 104,7, 110,5, 110,6, 113,4, 113,4, 117,0, 117,1, 117,8, 117,9, 120,0, 120,1, 126,2, 126,4, 126,8, 127,0, 127,3, 127,5, 127,6, 128,2, 129,5, 129,7, 134,6, 134,7, 139,2, 157,0, 157,1

Ejemplo nº 19

Paso 1

1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (ejemplo nº 19)

- 20 Se disuelve 3-metil-1H-indol (4 g, 30,492 mmol) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)-ciclohexanona (2 g, 10,14 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (1,4 ml, 14,93 mmol). Se agita la mezcla a 24°C durante 6 d. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (25 ml). Se agita la mezcla durante 25 min más. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (aceite marrón, 6,75 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (1.200 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (1.200 ml)]. Se obtiene el compuesto bisindol buscado en forma de un sólido
- 25 amarillo claro (2016 mg, 45%, p.f.: 192-195°C).

Ejemplo nº 19: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,4, 10,3, 14,1, 23,8, 26,6, 29,8, 29,9, 31,7, 37,3, 42,7, 56,0, 106,3, 108,3, 110,4, 110,6, 117,9, 118,2, 118,9, 119,2, 121,1, 121,5, 130,3, 130,6, 133,7, 134,4, 136,5, 138,8

Ejemplo nº 20

- 30 Paso 1
2-[2-(1H-indol-3-il)etil]indan-1,3-diona

- Se disuelve triptamina (3,09 g; 19 mmol) en tolueno (300 ml). A continuación se añade anhídrido ftálico (3 g; 20,2 mmol). La solución reaccionante amarilla se cuece bajo reflujo durante 7 h (separador de agua). El curso de la reacción se controla por CD. Para la purificación se destila por completo el tolueno. El sólido amarillo residual se
- 35 recristaliza a partir de ciclohexano/cloroformo (1:1). Se obtienen 4,796 g (90%) del producto.

Paso 2

2-(2-(2-(4-butil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)-etil)isoindol-1,3-diona

- 40 Se trata la 2-[2-(1H-indol-3-il)etil]indan-1,3-diona (4,40 g, 15,16 mmol) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (2,50 g, 12,67 mmol) con HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 6 ml) y se agita durante 5 h a 24°C. A continuación la mezcla se diluye con diclorometano (50 ml). Bajo enfriamiento se añade una disolución 5N de hidróxido de sodio (100 ml). La carga se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (5,81 g, sólido marrón) por
- 45 cromatografía de columna [gel de sílice 60 (110 g); acetato de etilo/metanol 2:1 (1.200 ml)]. Se obtienen 1,98 g (33%) del compuesto buscado (punto de fusión 125-130°C).

RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14,2, 23,6, 24,3, 25,6, 26,6, 28,5, 30,5, 32,3, 38,1, 38,5, 56,0, 107,8, 110,4, 118,5, 119,6, 121,9, 123,1, 126,8, 128,8, 129,1, 132,3, 133,8, 134,93, 136,5, 168,2

Paso 3

- 50 2-(2-(2-(4-butil-4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (ejemplo nº 20, mezcla de dos diastereoisómeros)

Se disuelve 3-metil-1H-indol (1,0 g, 7,62 mmol) junto con 2-(2-(2-(4-butil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (1,20 g, 2,56 mmol) en diclorometano abs. (15 ml) y se trata con ácido

trifluorometanosulfónico (0,3 ml, 3,41 mmol). Se agita la mezcla a 24°C durante 6 d. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (20 ml). Se agita la mezcla durante 10 min más. Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (aceite marrón, 2,3 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (1.200 ml)]. Se obtiene el compuesto bisindol buscado en forma de un sólido amarillo claro (505 mg, 33%, p.f. no determinable). De acuerdo con el espectro de RMN se trata de una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles en una proporción de aproximadamente 30:70.

Ejemplo nº 20: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,6, 10,2, 14,1, 23,8, 24,7, 26,5, 26,6, 29,7, 30,5, 31,6, 31,8, 37,4, 38,3, 38,7, 42,3, 42,7, 56,1, 106,5, 107,4, 108,1, 109,2, 110,6, 110,72, 110,75, 110,9, 117,8, 118,1, 118,2, 118,3, 118,8, 119,0, 119,4, 119,6, 121,0, 121,30, 121,32, 121,7, 123,1, 129,7, 129,8, 130,3 130,4, 132,16, 132,22, 133,8, 134,0, 134,4, 134,5, 137,8, 138,7, 140,7, 168,4

Ejemplo nº 21

Paso 1

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanol (diastereoisómero polar)

Se disuelve 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (4,34 g, 20 mmol) con exclusión de oxígeno en tetrahidrofurano absoluto (60 ml), se trata bajo enfriamiento con hielo con una solución de bromuro de 3,4-(metilendioxi)fenilmagnesio (45 ml, 45 mmol, 1N) y se cuece a reflujo durante 3 h. Para la purificación la mezcla se trata bajo enfriamiento con hielo con una disolución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se aísla el producto resultante en bruto, que se separa por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (1.000 ml), metanol (1.000 ml)]. Se obtienen 2,0 g (29%, p.f. 104-107°C) del producto polar. Sólo se encuentran trazas del producto apolar.

Diastereoisómero polar: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 28,1, 35,6, 37,7, 60,7, 70,5, 100,5, 105,5, 107,3, 117,2, 126,2, 126,7, 127,4, 127,5, 127,7, 127,8, 136,5, 138,2, 144,5, 145,2, 146,7

Paso 2

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina (ejemplo nº 21, uno de dos diastereoisómeros posibles)

Se disuelve 3-metil-1H-indol (393 mg, 3 mmol) y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanol (679 mg, 2 mmol) con exclusión de oxígeno en diclorometano absoluto (50 ml), se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (581 µl, 3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Para la purificación la mezcla se trata con NaOH 5N (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se aísla un producto en bruto, que se purifica por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (1.000 ml)]. Se obtiene el producto con un rendimiento de 545 mg (60%) con un punto de fusión de 235-238°C en forma de un sólido blanco. Se trata de uno de dos diastereoisómeros posibles.

Ejemplo nº 21: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 9,9, 30,3, 32,0, 38,0, 44,5, 60,4, 100,9, 106,6, 108,0, 110,1, 117,8, 118,9, 120,2, 121,1, 126,6, 127,3, 127,7, 130,3, 133,9, 137,4, 139,0, 145,8, 147,9

Ejemplo nº 22

Paso 1

3-(1H-indol-3-il)propionato de metilo

Bajo argón se disuelve ácido 3-indolpropiónico (3,78 g, 20 mmol) en metanol (50 ml). A esta solución se añade por goteo muy lentamente cloruro de tionilo (4,7 g, 2,9 ml, 40 mmol). La temperatura aumenta a 35°C. A continuación se calienta a reflujo durante 7 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. En la CD se observa una reacción completa. La CL/EM muestra pequeñas trazas de un producto secundario. La mezcla se concentra bajo la campana de ventilación y se co-destila con metanol. El residuo es un aceite marrón, que se utiliza como tal para el siguiente paso de reacción.

Paso 2

3,3'-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-2,3-diil)dipropionato de dimetilo (ejemplo nº 22)

Bajo argón se disuelve 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (395 mg, 2 mmol) y 3-(1H-indol-3-il)propionato de metilo (1,02 g, 5 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de añadir ácido trifluorometanosulfónico (115 ml, 1,3 mmol) la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción transcurre bajo control por CL/EM y CD. Para la purificación la mezcla se vuelve alcalina con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (35 ml) y

se agita durante 20 min. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se secan y se concentran. Se obtiene un sólido marrón (1,51 g), que se separa por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo/metanol 4:1 (1.000 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (500 ml), metanol (1.000 ml)]. Se obtiene el producto con un rendimiento del 8% (92 mg). Éste se puede purificar mediante recristalización a partir de acetato de etilo y ciclohexano (8 m).

Ejemplo nº 22: rendimiento: 42 mg, punto de fusión de 199-206°C.

RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,7, 19,5, 21,2, 23,2, 25,9, 28,5, 30,7, 31,8, 34,5, 35, 37,2, 42,4, 51,4, 51,6, 111,3, 111,5, 118,1, 118,1, 119,1, 119,5, 121,8, 122,1, 128,7, 128,9, 135,1, 173,5, 173,8

Ejemplo nº 23

10 Paso 1

2-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)-etil)isoindolin-1,3-diona

Se mezcla 2-[2-(1H-indol-3-il)etil]indan-1,3-diona (4,40 g, 15,16 mmol) junto con 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (2,50 g, 12,67 mmol) con HBr/ácido acético glacial (33% HBr, 15 ml) y se agita durante 5 h a 24°C. A continuación la mezcla se diluye con diclorometano (50 ml). Bajo enfriamiento se añade una disolución 5N de hidróxido de sodio (100 ml). La carga se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (5,81 g, aceite marrón) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (110 g); acetato de etilo/metanol 2:1 (1.200 ml)]. Se obtienen 1,98 g (33%) del compuesto buscado (punto de fusión: 125-130°C).

20 RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 14,2, 23,6, 24,3, 25,6, 26,6, 28,5, 30,5, 32,3, 38,1, 38,5, 56,0, 107,8, 110,4, 118,5, 119,6, 121,9, 123,1, 126,8, 128,8, 129,1, 132,3, 133,8, 134,93, 136,5, 168,2

Paso 2

2-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona

25 Se disuelve 3-metil-1H-indol (1,0 g, 7,62 mmol) junto con 2-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (1,20 g, 2,56 mmol) en diclorometano abs. (15 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,3 ml, 3,41 mmol). Se agita la mezcla a 24°C durante 6 d. Para la purificación se trata la solución reaccionante con NaOH 1N (20 ml). Se agita la mezcla durante 10 min más. Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se purifica el producto resultante en bruto (aceite marrón, 2,3 g) por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml), acetato de etilo/metanol 2:1 (1.200 ml)]. Se obtiene el compuesto bisindol buscado en forma de un sólido amarillo claro (505 mg, 33%). De acuerdo con el espectro de RMN se trata de una mezcla de dos de los diastereoisómeros posibles en una proporción aproximadamente 30:70

35 RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,6, 10,2, 14,1, 23,8, 24,7, 26,5, 26,6, 29,7, 30,5, 31,6, 31,8, 37,4, 38,3, 38,7, 42,3, 42,7, 56,1, 106,5, 107,4, 108,1, 109,2, 110,6, 110,72, 110,75, 110,9, 117,8, 118,1, 118,2, 118,3, 118,8, 119,0, 119,4, 119,6, 121,0, 121,30, 121,32, 121,7, 123,1, 129,7, 129,8, 130,3, 130,4, 132,16, 132,22, 133,8, 134,0, 134,4, 134,5, 137,8, 138,7, 140,7, 168,4

Paso 3

40 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (ejemplo nº 23, mezcla de dos diastereoisómeros)

45 Se disuelve 2-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (450 mg, 0,749 mmol) y monohidrato de hidrazina (2 ml, 41,2 mmol) en metanol (20 ml) y después se cuece bajo reflujo durante 45 min. Para la purificación la mezcla se diluye con NaOH 1N (50 ml) y se extrae con dietil éter (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran hasta sequedad. Se obtiene el producto con un rendimiento de 302 mg (86%, punto de fusión 105-112°C) en forma de un sólido de color beige claro. De acuerdo con el espectro de RMN se trata de una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles en una proporción de aproximadamente 30:70.

50 Ejemplo nº 23: RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,69, 10,5, 14,0 +reborde, 23,8 +reborde, 26,6, 26,9, 29,0, 29,2, 29,69, 29,75, 30,6, 30,8, 31,6, 31,8, 37,3 +reborde, 42,2, 42,9, 43,0, 56,2, 105,8, 108,1, 108,7, 110,4, 110,59, 110,66, 110,74, 117,9, 118,19, 118,27, 118,5, 118,7, 119,0, 119,14, 119,24, 121,0, 121,2, 121,5 +reborde, 129,78, 129,87, 130,22, 130,36, 134,2, 134,7, 136,4, 137,6, 139,2, 140,0

Ejemplo nº 24

Paso 1

4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanol (diastereoisómero apolar y diastereoisómero polar)

- 5 Se deposita 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (2,35 g, 10 mmol) en un matraz que contiene THF absoluto (30 ml) y en 10 min se trata con una solución de bromuro de 2-tienil-magnesio (1M en THF, 22,5 ml, 22,5 mmol). Se mantiene la solución reaccionante en ebullición a reflujo durante 2 h. Para la purificación, enfriando con un baño de hielo, se añaden cuidadosamente a la solución pedazos de hielo y una disolución saturada de NH_4Cl (25 ml). Después se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (20 ml) y con una disolución saturada de NaCl (20 ml) y se secan con sulfato sódico. A continuación se eliminan por completo los componentes volátiles con vacío. Se realiza la separación cromatográfica de la mezcla de sustancias (3 g) a través de gel de sílice 60 (100 g) con acetato de etilo (1000 ml). Se obtiene el diastereoómero apolar con un rendimiento del 17% (540 mg) en forma de un compuesto de color beige. Se puede obtener el diastereoisómero polar con un rendimiento del 23% (700 mg) en forma de un compuesto de color beige.

Paso 2

1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-ilciclohexilamina (ejemplo nº 24, un diastereoisómero)

- 15 Con exclusión de humedad, se deposita 3-metil-1H-indol (344 mg, 2,62 mmol) junto con 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanol polar (419 mg, 1,31 mmol, AS 05766) en un matraz que contiene diclorometano seco (40 ml) y se trata rápidamente con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,38 ml, 1,9 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Para la purificación de la carga la mezcla se trata con lejía de sosa 2N (10 ml) y se agita durante 15 min. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y después de secarlas (Na_2SO_4) se concentran, con lo que se obtiene un aceite marrón (700 mg). Después de añadir metanol (10 ml) precipita un sólido blanco, que se filtra con succión y a continuación se seca. De este modo se puede obtener uno de los dos diastereoisómeros posibles con un rendimiento de 200 mg (35%) y con un punto de fusión de 211-233°C.

- 25 Ejemplo nº 24: RMN- C^{13} (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,9, 30,1, 32,9, 33,7, 37,7, 42,6, 59,9, 104,9, 110,7, 113,0, 113,2, 114,0, 114,3, 117,4, 118,0, 120,4, 122,5, 123,5, 126,3, 129,2, 129,3, 129,5, 134,8, 139,9, 153,2, 161,0, 163,4

Ejemplo nº 25 y ejemplo nº 26

Paso 1

1-butil-4,4-bis(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina y 1-butil-4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (uno de dos diastereoisómeros posibles)

- 30 Se disuelve 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (300 mg, 0,679 mmol) bajo argón en dimetilformamida abs. (3 ml) y a continuación se trata con hidruro de sodio (55 - 60%, 33 mg, 0,754 mmol). Se agita la mezcla durante 1 h a 24°C. A continuación se añade por goteo a 0°C yoduro de metilo (10 mg, 0,704 mmol) disuelto en tetrahidrofurano abs. (1 ml). Se agita la carga durante 4 h a 24°C. Para la purificación la mezcla reaccionante se trata con H_2O (15 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y después se filtran. Se eliminan por completo los componentes volátiles del filtrado en vacío. El residuo (aceite amarillo, 372 mg) se purifica por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (40 g); ciclohexano/dietil éter 5:1 (1.200 ml), ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (600 ml)]. Además del compuesto de dimetilo (39 mg, aceite incoloro) se obtiene el compuesto monometilo en forma de un aceite amarillo (97 mg, 31%) (uno de dos diastereoisómeros posibles).

Paso 2

1-butil-4,4-bis(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina, clorhidrato (ejemplo nº 25)

- 45 Se disuelve 1-butil-4,4-bis(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina (39 mg, 0,083 mmol) en ciclohexano (10 ml). La solución se trata a 24°C con clorotrimetilsilano (20 μl , 0,156 mmol). La mezcla reaccionante transparente se vuelve inmediatamente turbia. Se agita durante 30 min a 24°C. El precipitado blanco se filtra con succión. El sólido se lava con ciclohexano (3 x 0,5 ml) y después se seca. Se obtiene el clorhidrato (40 mg, 95%, punto de fusión 153-157°C) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo nº 25: RMN- C^{13} (101 MHz, CD_3OD) δ ppm, clorhidrato): 12,8, 12,9, 14,2, 24,2, 26,5, 28,5, 31,0, 31,6, 32,3, 33,6, 38,5, 45,5, 68,4, 107,9, 109,8, 109,9, 110,3, 119,1, 119,2, 120,2, 120,3, 123,0, 123,4, 130,3, 130,5, 136,4, 138,7, 139,2, 139,9

Paso 3

1-butil-4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina, clorhidrato (ejemplo nº 26)

Se disuelve 1-butil-4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (97 mg, 0,213 mmol) en ciclohexano (10 ml). La solución se trata a 24°C con clorotrimetilsilano (40 μl , 0,313 mmol). La mezcla reaccionante transparente se vuelve inmediatamente turbia. Se agita durante 30 min a 24°C. El precipitado blanco se

filtra con succión. El sólido se lava con ciclohexano (3 x 0,5 ml) y después se seca. Se obtiene el clorhidrato (95 mg, 91%, punto de fusión 183-187°C) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo nº 26: RMN- C^{13} (101 MHz, CD_3OD) δ ppm, clorhidrato: 8,5, 12,4, 14,3, 24,2, 26,7, 28,6, 31,1, 33,2, 38,4, 43,6, 68,6, 108,3, 109,8, 110,4, 111,8, 118,6, 119,2, 119,8, 120,1, 122,3, 123,2, 130,7, 131,2, 136,6, 138,3, 138,3, 140,1

Ejemplo nº 27

Paso 1

4-bencil-4-(dimetilamino)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanol (diastereoisómero apolar y diastereoisómero polar)

Se deposita 4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (2,31 g, 10 mmol) en un matraz que contiene THF absoluto (30 ml) y en 10 min se trata con una solución de bromuro de 2-tienil-magnesio (1M en THF, 22,5 ml, 22,5 mmol). Se mantiene la solución reaccionante en ebullición a reflujo durante 2 h. Para la purificación, enfriando con un baño de hielo, se añaden cuidadosamente a la solución pedazos de hielo y una disolución saturada de NH_4Cl (25 ml). Después se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (20 ml) y con una disolución saturada de $NaCl$ (20 ml) y se secan con sulfato sódico. A continuación se eliminan por completo los componentes volátiles con vacío. Se realiza la separación cromatográfica de la mezcla de sustancias (3 g) a través de gel de sílice 60 (100 g) con acetato de etilo/ciclohexano 10:1 (1.000 ml). Se obtiene el diastereómero apolar con un rendimiento del 7% (195 mg AS 05769) en forma de un compuesto de color beige. No se puede determinar un punto de fusión. Se puede obtener el diastereoisómero polar con un rendimiento del 26% (820 mg) en forma de un compuesto de color beige.

RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm, diastereoisómero apolar: 28,2, 34,8, 36,8, 37,1, 57,3, 71,4, 121,5, 123,4, 125,7, 126,5, 127,9, 130,7, 139,1, 155,4

RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm, diastereoisómero polar: 28,8, 35,7, 36,6, 37,3, 57,7, 71,7, 122,5, 123,8, 125,8, 127,8, 130,6, 138,7, 152,7

Paso 2

1-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(tiofen-2-il)ciclohexilamina (ejemplo nº 27, uno de dos diastereoisómeros posibles)

Con exclusión de humedad, se deposita 3-metil-1H-indol (414 mg, 3,16 mmol) junto con 4-benzil-4-(dimetilamino)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanol polar (500 mg, 1,58 mmol, AS 05770) en un matraz que contiene diclorometano seco (40 ml) y se trata rápidamente con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,46 ml, 2,37 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Para la purificación de la carga la mezcla se trata con lejía de sosa 2N (10 ml) y se agita durante 15 min. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y después de secarlas (Na_2SO_4) se concentran, con lo que se obtiene un aceite marrón (750 mg). Después de añadir metanol (10 ml) precipita un sólido blanco, que se filtra con succión y a continuación se seca. De este modo se puede obtener uno de los dos diastereoisómeros posibles con un rendimiento de 260 mg (38%) con un punto de fusión de 119-141°C.

Ejemplo nº 27: RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,7, 28,3, 31,6, 36,3, 36,8, 41,8, 56,8, 104,0, 110,7, 117,2, 117,9, 120,2, 123,5, 123,7, 125,4, 126,0, 127,5, 129,4, 130,4, 134,2, 138,7, 141,0, 151,0

Ejemplo nº 28

Paso 1

4-dimetilamino-1-(3-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol(diastereoisómero apolar y diastereoisómero polar)

Se disuelve 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (4,34 g, 20 mmol) con exclusión de oxígeno en tetrahidrofurano absoluto (60 ml), bajo enfriamiento con hielo se trata con una solución de bromuro de 3-metoxifenil-magnesio (45 ml, 45 mmol, 1N) y se cuece durante 2 h a reflujo. Para la purificación se trata la mezcla bajo enfriamiento con hielo con una disolución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y después se concentran. Se aísla un producto en bruto, que se separa por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (1.000 ml), metanol (1.000 ml)]. Se forman 2,5 g (38%, p.f. 116-117°C) del producto apolar y 2,78 g (43%, p.f. 139-140°C) del producto polar. Los dos se pueden recrystalizar a partir de acetato de etilo.

Diastereoisómero apolar: RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm: 28,6, 34,0, 37,8, 54,9, 58,0, 70,9, 110,8, 111,1, 117,1, 126,1, 126,5, 127,2, 128,7, 139,4, 152,5, 158,9

Diastereoisómero polar: RMN- C^{13} (101 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm: 28,0, 35,5, 37,9, 54,7, 60,7, 70,7, 110,8, 110,9, 116,6, 126,2, 127,5, 127,8, 128,7, 136,5, 151,9, 158,8

Paso 2

4-(3-metoxifenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina (ejemplo nº 28, uno de dos diastereoisómeros)

- 5 Se disuelve 3-metil-1H-indol (393 mg, 3 mmol) y la mezcla de 4-dimetilamino-1-(3-metoxifenil)-4-fenilciclohexanol (651 mg, 2 mmol) con exclusión de oxígeno en diclorometano absoluto (50 ml), se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (581 µl, 3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Para la purificación la mezcla se trata con NaOH 5N (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se aísla un producto en bruto, que se separa por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)]. Se obtiene el producto con un rendimiento de 90 mg (10%) con un punto de fusión de 278-281°C en forma de un sólido blanco. Se trata de uno de dos diastereoisómeros posibles.

Ejemplo nº 28: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,1, 30,4, 32,3, 38,0, 44,8, 55,0, 60,5, 107,4, 110,1, 110,6, 113,5, 117,5, 117,9, 118,8, 119,2, 121,1, 126,6, 127,1, 127,4, 127,7, 129,2, 130,5, 134,4, 137,1, 138,2, 159,5

Ejemplo nº 29

- 15 Paso 1
Amida de ácido N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil)-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentanosulfónico (Ejemplo nº 29, mezcla de los dos diastereoisómeros posibles)

- 20 Se trata 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (120 mg, 0,255 mmol, mezcla de los dos diastereoisómeros posibles en una proporción de aproximadamente 30:70), en diclorometano (5 ml), con trietilamina (0,12 ml, 0,863 mmol) y cloruro de ciclopentanosulfonilo (65 mg, 0,385 mmol). Después de un tiempo de reacción de 24 h a 25°C, la mezcla reaccionante se trata con lejía de sosa 1N (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y después se filtra. A continuación se eliminan por completo los componentes volátiles del filtrado con vacío. El residuo (espuma amarilla, 173 mg) se purifica por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (25 g); acetato de etilo/metanol 4:1 (250 ml), metanol/amoníaco al 30 por ciento 9:1 (100 ml)]. Se obtiene el producto con un rendimiento de 39 mg (25%) en forma de un sólido de color beige (punto de fusión 111-115°C, AS 11227, mezcla de los dos diastereoisómeros posibles en una proporción de aproximadamente 30:70).

- 30 Ejemplo nº 29: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,4, 10,35, 10,39, 13,99, 14,07, 23,7, 25,7 + reborde, 26,5, 26,6, 27,1, 27,9, 28,0, 29,5, 30,6, 31,6, 37,35, 37,4, 41,7, 42,1, 43,0, 43,6, 56,03, 61,4, 61,8, 106,9, 108,5, 110,66, 110,75, 110,91, 110,95, 117,93, 118,03, 118,13, 118,33, 119,15, 119,39, 119,41, 119,79, 121,40, 121,48, 121,77, 129,7, 13,2, 134,0, 134,3, 134,5, 138,8, 139,0

Ejemplo nº 30

Paso 1

- 35 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato de 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-ilciclohexilamina (Ejemplo nº 30, mezcla de diastereoisómeros)

- 40 Para producir el citrato se disuelve la mezcla de diastereoisómeros de 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-ilciclohexilamina (280 mg, 0,64 mmol, AS 05768) en isopropanol caliente (80 ml) y se trata con una solución isopropanólica de ácido cítrico también caliente (187 mg, 0,97 mmol en 3 ml). A continuación se guarda la mezcla reaccionante durante 16 h en refrigerador. El sólido formado se filtra con succión. De este modo se obtiene el citrato con un rendimiento de 60 mg (14%) en forma de un sólido blanco (punto de fusión: 99-117°C).

Ejemplo nº 30: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 9,9, 10,0, 29,3, 32,9, 34,0, 37,5, 37,6, 42,5, 43,4, 45,4, 71,8, 104,9, 110,7, 114,4, 117,4, 117,6, 118,0, 120,5, 120,7, 123,6, 123,8, 126,4, 126,6, 129,3, 129,6, 134,5, 135,0, 160,9, 163,4, 171,2, 175,5

Ejemplo nº 31

Paso 1

- 45 N,N-dimetil-1-fenil-4,4-bis(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (ejemplo nº 31)

- 50 Se disuelven 3-(2-piridin-4-il)etil-1H-indol (667 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO2008009415, componente indol Ind-14) (1,02 g, 4,6 mmol) y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (1,0 g, 4,6 mmol) en diclorometano abs. (80 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (1,07 ml, 1,72 g, 11,5 mmol). Después de un tiempo de reacción de 4 d a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante de color marrón oscuro se trata con agua (30 ml), lejía de sosa 1N (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) y se agita durante 2,5 h. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (30 ml), se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto obtenido (aceite de color marrón oscuro, 2,08 g) se separa por cromatografía [gel de

sílice 60 (150 g); acetato de etilo/metanol 15:1 (1.800 ml), acetato de etilo/metanol 6:1 (600 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (1.200 ml)]. Se aísla el compuesto bisindol con un rendimiento de 82 mg en forma de un sólido de color beige ligeramente contaminado. Para la purificación del compuesto bisindol se recrystaliza el sólido a partir de metanol (1,5 ml) (55, mg, 1,9%, punto de fusión: 305-310°C).

- 5 Ejemplo nº 31: RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 26,5, 30,1, 31,6, 34,8, 37,7, 40,0, 59,1, 109,3, 109,4, 111,3, 117,5, 118,3, 120,0, 120,1, 123,7, 126,2, 127,0, 127,4, 128,4, 128,5, 134,4, 134,6, 137,7, 140,0, 149,0, 149,2, 150,6

Ejemplo nº 32

Paso 1

- 10 1-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea (ejemplo nº 32, mezcla de los dos diastereoisómeros posibles)

- 15 Se trata 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (120 mg, 0,255 mmol, mezcla de los dos diastereoisómeros posibles en una proporción de aproximadamente 30:70) en acetonitrilo (2,4 ml) con fenilisocianato (0,042 ml, 0,386 mmol). Después de un tiempo de reacción de 2 h a 24°C, se diluye la mezcla reaccionante con lejía de sosa 1N (20 ml) y se extrae con diclorometano (4 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y después se filtran. A continuación se eliminan por completo los componentes volátiles con vacío. El residuo (sólido amarillo, 150 mg) se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice 60 (25 g); ciclohexano/acetato de etilo 2:1 (300 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (300 ml)]. Se obtiene el producto con un rendimiento de 115 mg (76%) en forma de un sólido blanco (punto de fusión 115-120°C, mezcla de los dos diastereoisómeros posibles en una proporción de aproximadamente 25:75).

- 20 Ejemplo nº 32: RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,4, 10,3, 14,1, 22,6, 23,7, 25,2, 25,9, 26,5, 26,6, 29,5, 29,7, 30,5, 31,52, 31,56, 31,65, 37,36, 37,39, 40,5, 41,0, 42,1, 42,2, 56,0, 106,6, 108,1, 110,2, 110,9, 118,0, 118,6, 119,2, 111,31, 119,36, 119,6, 120,4, 120,2, 121,3, 121,5, 123,2, 123,4, 128,9, 129,0, 129,6, 129,7, 130,1, 131,2, 134,0, 134,5, 134,6, 137,8, 138,56, 138,61, 139,7, 140,8, 155,5, 155,8

Ejemplo nº 33

25 Paso 1

2,2'-(2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(-1H-indol-3,2-diil))bis(etan-2,1-diil)diisoindol-1,3-diona

- 30 Se disuelve 2-(2-(2-(4-butil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)-isoindol-1,3-diona (658 mg, 1,4 mmol) y 2-(2-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (934 mg, 3,22 mmol) en diclorometano abs. (60 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,226 ml, 362 mg, 2,41 mmol). Después de un tiempo de reacción de 17 d a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante de color marrón oscuro se trata con agua (30 ml) y lejía de sosa 1N (10 ml) y se agita durante 2 h. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto obtenido (sólido amarillo, 1,61 g) se separa por cromatografía [gel de sílice 60 (120 g); acetato de etilo/metanol 15:1 (1.200 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (900 ml)]. Se obtiene el compuesto bisindol en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 53% (563 mg) y un punto de fusión de 170-172°C (AS 04735).

Paso 2

2,2'-(2,2'-(4-butil-4(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil)dietilamina

- 40 Se suspende 2,2'-(2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(-1H-indol-3,2-diil))bis(etan-2,1-diil)diisoindol-1,3-diona (531 mg, 0,7 mmol) en metanol (40 ml) y se trata con hidrato de hidrazina (3,4 ml, 3,5 g, 70 mmol). Con el calentamiento se forma una solución clara transparente, que se calienta durante 1,5 h a reflujo. La mezcla reaccionante se enfría, se trata con lejía de sosa 1N (70 ml) y el etanol y la hidrazina se retiran con vacío. El residuo acuoso se extrae con dietil éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lava con agua (30 ml), se seca con sulfato de sodio y se concentra. El residuo es un sólido amarillo (394 mg, cuantitativo).

- 45 RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 14,0, 23,7, 26,4, 28,0, 28,2, 29,4, 31,50, 31,57, 37,3, 42,0, 42,3, 44,1, 56,1, 104,0, 110,3, 110,5, 118,1, 118,2, 118,3, 118,5, 120,9, 121,2, 129,2, 129,3, 135,1, 135,5, 138,8, 141,0

Paso 3

1,1'-(2,2'-(2,2'-(4-butil-4(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))bis(etan-2,1-diil)bis(3-fenilurea) (ejemplo nº 33)

- 50 Se disuelve 2,2'-(2,2'-(4-butil-4(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil)dietilamina (120 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo abs. (25 ml) y se trata por goteo con fenilisocianato (0,063 ml, 69 mg, 0,58 mmol). Después de un tiempo de reacción de 5 h a temperatura ambiente, se concentra la solución clara transparente. El producto bruto obtenido (sólido amarillo, 175 mg) se separa por cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/metanol 4:1 (300 ml)]. Se obtiene la urea en forma de un sólido de color beige con un rendimiento del 54% (96 mg).

Ejemplo nº 33: RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 13,8, 22,8, 25,0, 25,6, 30,3, 31,1, 34,3, 37,3, 40,7, 66,9, 107,9, 111,1, 117,6, 117,9, 118,3, 120,4, 120,8, 127,9, 128,5, 129,1, 134,6, 139,1, 140,5, 155,2

Ejemplo nº 34

Paso 1

- 5 1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina (ejemplo nº 34)

Se disuelve 5-fluoroescatol (670 mg, 4,49 mmol) junto con 2-(2-(2-(4-butil-4-dimetilaminociclohex-1-enil)-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (700 mg, 1,49 mmol) en diclorometano abs. (5 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,175 ml, 1,974 mmol). La mezcla se agita durante 10 d a 24°C. El sólido de color beige claro precipitado se separa por filtración y se lava con diclorometano (3 x 0,5 ml). El sólido (1031 mg) se agita durante 10 min con una disolución de hidróxido de sodio 1N (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 y a continuación se concentra. El producto se purifica por cromatografía de columna. Ejemplo nº 34: 91 mg, 12%, sólido blanco, punto de fusión: 181-186°C

- 15 RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,28, 10,32, 14,14, 23,74, 26,58, 29,79, 31,56, 37,30, 42,55, 55,98, 102,75, 102,98, 103,11, 103,33, 106,79, 108,61, 108,65, 109,16, 109,42, 109,70, 109,96, 110,91, 111,02, 111,15, 111,24, 130,26, 130,67, 130,75, 130,83, 139,94, 131,03, 138,30, 140,72, 156,58, 156,74, 158,91, 159,08 795 mg (aprox. 60%) en forma de un sólido amarillo, punto de fusión: 103-108°C

- 20 RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, en forma de mezcla): 9,6, 14,1, 16,4, 23,7, 24,6, 26,6, 29,9, 30,2, 31,6, 31,7, 37,3, 38,3, 42,6, 42,8, 45,5, 56,0, 64,8, 102,5, 102,8, 103,3, 103,6, 106,45, 106,49, 106,73, 106,77, 109,0, 109,17, 109,23, 109,42, 109,56, 109,69, 109,74, 109,94, 110,20, 110,75, 110,91, 111,00, 111,16, 111,26, 111,35, 113,56, 113,79, 118,3, 119,6, 121,9, 123,1, 129,6, 130,24, 130,37, 130,74, 13,84, 130,94, 131,7, 132,1, 133,9, 134,4, 136,3, 137,3, 140,7, 141,1, 145,7, 156,53, 156,56, 158,85, 158,88, 168,4

Ejemplo nº 35

Paso 1

- 25 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-ciclohexilamina (ejemplo nº 35, un diastereoisómero)

- 30 Se disuelve (710 mg, aprox. 0,7 mmol) e hidrato de hidrazina (2 ml, 41,2 mmol) en metanol (20 ml) y después se cuecen durante 2 h bajo reflujo. Para la purificación la mezcla se diluye con NaOH 1N (50 ml) y se extrae con diclorometano (4 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y a continuación se concentran hasta sequedad. El producto bruto obtenido (sólido blanco, 583 mg) se purifica por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (20 g); ciclohexano/acetato de etilo 4:1 (250 ml), acetato de etilo (500 ml), metanol/amoníaco al 30 por ciento 9:1 (250 ml)]. Se obtiene uno de dos diastereoisómeros posibles (343 mg, aprox. 80%, p.f. 145-150°C) en forma de un sólido blanco.

- 35 Ejemplo nº 35: RMN- C^{13} (101 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9,46, 14,46, 24,72, 27,50, 29,52, 29,86, 32,10, 32,29, 37,99, 42,45, 42,72, 57,98, 102,88, 103,12, 107,84, 109,38, 109,65, 109,89, 111,98, 112,29, 112,39, 118,77, 119,69, 121,77, 130,83, 132,63, 131,72, 132,57, 136,33, 140,47, 142,57, 157,83, 160,13

Ejemplo nº 36 y ejemplo nº 37

Paso 1

N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina

- 40 Se disuelve 3-(2-piridin-4-ilet)-1H-indol (667 mg, 3 mmol, para la síntesis véase WO2008009415, componente indol Ind-14) junto con 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (652 mg, 3 mmol) en diclorometano abs. (45 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,553 ml, 6,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 64 h, con lo que precipita un aceite marrón. Para la purificación la solución reaccionante se trata con NaOH 1N (10 ml) y THF (10 ml). La mezcla se agita durante 60 min más. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y a continuación se concentra. El producto bruto obtenido (1,34 g) se purifica por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (100 g); acetato de etilo/metanol (20:1, 500 ml), acetato de etilo/metanol (5:1, 870 ml), acetato de etilo/metanol (2:1, 320 ml), acetato de etilo/metanol (1:2, 550 ml)]. Se obtiene el compuesto en forma de un sólido incoloro (339 mg, 27%, p.f.: 193-198°C).

Paso 2

- 50 N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina (ejemplo nº 36, diastereoisómero polar y ejemplo nº 37, diastereoisómero apolar)

- Se disuelve N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohex-3-enamina (840 mg, 1,99 mmol) y 3-metil-1H-indol (651 mg, 4,97 mmol) en diclorometano abs. (90 ml) y se trata con ácido trifluorometanosulfónico (0,373 ml, 597 mg, 3,98 mmol). Después de un tiempo de reacción de 20 d a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante de color marrón oscuro se trata con agua (30 ml) y lejía de sosa 1N (10 ml) y se agita durante 1 h. Se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto obtenido (aceite marrón, 1,39 g) se separa por cromatografía [gel de sílice 60 (110 g); acetato de etilo/ciclohexano 4:1 (1.000 ml), acetato de etilo (600 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (1.000 ml)]. Se obtiene el compuesto bisindol apolar en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 39% (423 mg). El sólido se recoge en etanol (4 ml) y se calienta durante 30 min a 80°C. Después de filtrar el sólido residual, se obtiene el bisindol apolar en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 20% (220 mg), con un punto de fusión de 273-276°C. Se obtiene el bisindol polar en forma de un sólido de color beige ligeramente contaminado con un rendimiento del 7% (74 mg) y con un punto de fusión de 230-235°C.

Ejemplo nº 36: RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6 , δ ppm, diastereoisómero polar): 9,2, 26,3, 29,9, 31,4, 34,8, 37,7, 105,3, 109,1, 111,1, 111,2, 117,3, 118,2, 120,1, 123,6, 127,6, 128,5, 129,5, 134,3, 140,4, 149,0, 150,5

- 15 Ejemplo nº 37: RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6 , δ ppm, diastereoisómero apolar): 9,3, 26,4, 29,9, 31,0, 34,9, 37,7, 105,4, 109,1, 111,0, 111,3, 117,1, 117,4, 118,1, 118,2, 120,0, 120,1, 123,6, 126,9, 127,5, 128,6, 129,4, 134,3, 134,5, 138,9, 149,0, 150,6

Ejemplo nº 38

Paso 1

- 20 (fenil-2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etilcarbamato (ejemplo nº 38, uno de dos diastereoisómeros posibles)

- 25 Se trata 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-ciclohexilamina (ejemplo nº 35) (120 mg, 0,246 mmol, uno de dos diastereoisómeros posibles) en diclorometano (5 ml) con cloroformato de fenilo (0,045 ml, 0,359 mmol). Después de un tiempo de reacción de 5 h a 24°C, la mezcla reaccionante se diluye con diclorometano (20 ml) y se lava con lejía de sosa 1N (4 x 10 ml). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y después se filtra. Se eliminan por completo los componentes volátiles del filtrado con vacío. El residuo (aceite incoloro, 172 mg) se suspende en n-hexano (5 ml). La mezcla se agita durante 2 h a 24°C. El producto cristalino se filtra, se lava con n-hexano (2 x 0,5 ml) y se seca. Se obtiene el éster carbamídico con un rendimiento de 111 mg (74%) en forma de un sólido blanco (punto de fusión 101-105°C, uno de dos diastereoisómeros posibles).

- 30 Ejemplo 38: RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,8, 13,9, 23,1, 25,3, 26,1, 29,1, 30,1, 31,2, 37,2, 40,9, 41,3, 55,35, 101,7, 101,9, 105,1, 107,9, 111,2, 111,79, 111,89, 117,6, 118,2, 120,3, 121,2, 121,7, 124,8, 129,1, 129,2, 129,5, 129,8, 129,9, 130,8, 134,7, 138,3, 142,8, 151,0, 154,2, 155,5, 157,8

Ejemplo nº 39

Paso 1

- 35 1-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea (ejemplo nº 39, uno de dos diastereoisómeros posibles)

- 40 Se trata 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-ciclohexilamina (ejemplo nº 35) (120 mg, 0,246 mmol, uno de dos diastereoisómeros posibles) en acetonitrilo (2,4 ml) con fenilisocianato (0,040 ml, 0,368 mmol). Después de un tiempo de reacción de 5 h a 23°C, la mezcla reaccionante se diluye con lejía de sosa 1N (15 ml) y se extrae con diclorometano (4 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y después se filtran. Se eliminan por completo los componentes volátiles del filtrado con vacío. El residuo (aceite incoloro, 160 mg) se purifica por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (20 g); ciclohexano/acetato de etilo 2:1 (300 ml), acetato de etilo/metanol 1:1 (300 ml)]. Se obtiene el producto con un rendimiento de 117 mg (78%) en forma de un sólido blanco (punto de fusión 127-132°C, uno de dos diastereoisómeros posibles).

- 45 Ejemplo nº 39: RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,5, 14,0, 23,7, 26,0, 26,5, 29,5, 30,3, 31,6, 37,3, 40,6, 42,3, 56,0, 102,7, 102,9, 106,7, 109,4, 109,6, 110,1, 110,9, 111,4, 111,5, 118,5, 119,7, 120,8, 121,8, 123,6, 129,0, 129,6, 130,4, 130,6, 134,5, 137,5, 138,4, 141,6, 155,6, 156,6, 159,0

Ejemplo nº 40

Paso 1

- 50 N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-4-(tiofen-2-il)-ciclohexilamina (ejemplo nº 40, mezcla de diastereoisómeros)

Con exclusión de la humedad se deposita 3-(2-piridin-4-il)etil-1H-indol (para la síntesis véase WO2008009415, componente indol Ind-14) (444 mg, 2 mmol) junto con 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(tiofen-2-il)ciclohexanol polar (444

mg, 1 mmol, AS 05710) en un matraz que contiene diclorometano seco (30 ml) y se trata rápidamente con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,54 ml, 3 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Para la purificación de la carga la mezcla se trata con lejía de sosa 2N (10 ml) y se agita durante 15 min. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y después de secarlas (Na_2SO_4) se concentran, con lo que se obtiene un aceite marrón (560 mg). Después de una purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice 60 (50 g) con acetato de etilo/ciclohexano 1:1 (700 ml) se puede obtener la mezcla de diastereoisómeros con un rendimiento de 95 mg (19%) en forma de un sólido (punto de fusión: 54-60°C).

Ejemplo nº 40: RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 26,0, 26,3, 29,7, 30,1, 32,8, 33,8, 35,6, 36,3, 37,,3, 37,938,1, 38,3, 43,4, 59,6, 61,5, 110,7, 112,8, 113,4, 118,0, 118,7, 118,7, 119,2, 121,0, 121,5, 123,9, 124,0, 126,5, 126,6, 126,8, 126,9, 127,0, 127,2, 127,1, 127,6, 127,8, 127,9, 129,2, 129,4, 135,4, 149,5, 149,6, 151,1, 151,5

Estudio de la eficacia de los compuestos de la invención

Medición de la unión ORL1

Se estudian los compuestos en un ensayo de fijación a receptor con nociceptina- H^3 /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- H^3 /orfanina FQ en estos ensayos es de 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 MgCl_2 y 1 mM EDTA. La fijación sobre el receptor ORL1 se determina empleando en cada caso 1 mg de perlas 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 $c = 1 \mu\text{M}$.

Medición de la unión a μ

Se determina la afinidad por el receptor humano opioide μ con una mezcla homogénea en placas microtituladas. 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 el receptor 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- $[\text{H}^3]$ (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas 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 de seroalbúmina bovina. Para determinar la fijación no específica se añaden además 25 $\mu\text{mol/l}$ de naloxona. Una vez finalizado el período de incubación de noventa minutos, se centrifugan las placas microtituladas a 1.000 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 al receptor opioide μ humano para una concentración de las sustancias ensayadas de 1 $\mu\text{mol/l}$ 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 fórmula general I se calculan las concentraciones de inhibición IC_{50} , 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 .

Medición de la unión kappa

La determinación se realiza con una mezcla homogénea en placas microtituladas. 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 (7 μg de proteína por 250 μl de mezcla incubada) de células CHO-K1, que expresan al receptor opioide κ humano en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo Cl-977- $[\text{H}^3]$ y de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA con aglutinina de germen de trigo de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μl . Se emplea 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 de seroalbúmina bovina. Para determinar la fijación no específica se añaden además 100 $\mu\text{mol/l}$ de naloxona. Una vez finalizado el período de incubación de noventa minutos, se centrifugan las placas microtituladas a 1.000 g durante 20 minutos y se mide la radiactividad en un contador de tipo β (Microbeta-Trilux 1450, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina la expulsión porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opioide κ humano para una concentración de las sustancias ensayadas de 1 $\mu\text{mol/l}$ 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 fórmula general I se calculan las concentraciones de inhibición IC_{50} , 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.

Prueba de analgesia en el ensayo Tail-flick

La efectividad analgésica de los compuestos de ensayo se investiga en el ensayo con rayo (retracción de cola) en la rata según el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se usan ratas Sprague Dawley hembra con un peso entre 130 y 190 g. Los animales se colocan individualmente en jaulas especiales de ensayo y la base de cola se expone a un rayo de calor enfocado de una lámpara (Tail-flick tipo 50/08/1.bck, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajusta de manera que el tiempo desde el encendido de la lámpara hasta la retracción repentina de la cola (latencia de dolor) en los animales sin tratamiento asciende a 2,5 – 5 segundos. Antes de administrar un compuesto de ensayo, los animales se prueban previamente dos veces en un plazo de 30 minutos, y se calcula el valor promedio de estas mediciones como valor promedio previo al ensayo. La medición de dolor se realiza 20, 40 y 60 min después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determina como incremento de la latencia de dolor (% MPE) según la siguiente fórmula: $[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$, donde T_0 es el tiempo de latencia antes, T_1 el tiempo de latencia después de la administración de una sustancia y T_2 es el tiempo máximo de exposición (12 segundos).

Para determinar la dependencia de la dosis, se administra el respectivo compuesto de ensayo en 3 – 5 dosis de incremento logarítmico, que incluyen en cada caso la dosis umbral y de máxima actividad, y se determinan los valores ED_{50} con la ayuda del análisis regresivo. El cálculo ED_{50} se realiza en el máximo de actividad, 20 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia.

Ensayo nefelométrico de la solubilidad (tampón fosfato, pH = 7,4)

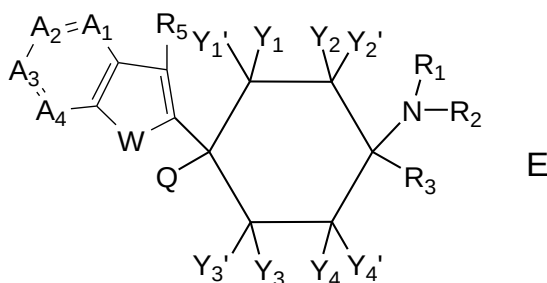
Con este método se estudia la solubilidad de una sustancia en concentraciones predeterminadas (1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, 30 μ M y 100 μ M) en una solución tampón fosfato 10 mM a pH 7,4. Inicialmente se necesita una solución 10 mM de las sustancias en DMSO, a partir de ella se preparan de nuevo con DMSO 100 soluciones patrón del nivel de concentración recién indicado, la concentración final de DMSO en la mezcla de ensayo se sitúa en el 1% (v/v). Se realiza el ensayo en determinación múltiple. Después de añadir las soluciones patrón en DMSO al tampón, se incuba la mezcla a 37°C durante 2 h y después se realiza la determinación de la absorción a 620 nm. Si la absorción de las muestras sube por encima de la solución de tampón puro/DMSO, esto indica que se ha formado un precipitado. El límite inferior de solubilidad ("lower bound") es la concentración, a la que se ha llegado con la primera formación de precipitado (p.ej. 3 μ M, cuando la formación de precipitado se detecta a 10 μ M).

Los resultados se recogen en la tabla siguiente:

nº	inhibición % (ORL1) [1 μ M]	Ki (ORL1) producto [μ M]	inhibición % (μ) [1 μ M]	Ki (μ) producto [μ M]	Tail-flick rata, i.v.
1	9	1,333	60	0,557	nd
2	89	0,167	92	0,097	nd
3	19	0,730	96	0,010	nd
4	93	0,029	73	0,143	nd
5	18	1,077	77	0,093	nd
6	70	nd	80	nd	nd
7	89	0,009	83	0,042	30% MPE con 100 μ g/kg
8	31	0,460	46	0,590	nd
9	82	0,020	76	0,150	nd
10	8	0,283	3	0,780	nd
11	77	0,043	83,5	0,06	nd
12	95	0,013	100	0,005	nd
13	96	0,027	103	0,0009	nd
14	98	0,001	96	0,0005	nd
15	96	0,007	99	0,006	nd
16	84	0,027	97	0,011	nd
17	99	nd	99	nd	nd
18	80	0,039	74	0,078	nd
19	88	0,023	nd	0,022	nd
20	87	0,029	nd	0,012	nd
21	56	0,265	nd	0,47	nd
22	93	0,011	nd	0,003	nd
23	98	0,001	nd	0,001	nd
24	86	nd	nd	nd	nd
25	31	0,45	nd	0,081	nd
26	30	0,61	nd	0,165	nd
27	72	nd	nd	nd	nd
28	82	nd	nd	nd	nd
29	97	nd	nd	nd	nd

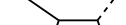
nº	inhibición % (ORL1) [1µM]	Ki (ORL1) producto [µM]	inhibición % (µ) [1 µM]	Ki (µ) producto [µM]	Tail-flick rata, i.v.
31	71	0,088	nd	0,028	nd
32	98	0,013	100	0,0043	nd
33	97	0,012	100	0,011	nd
34	56	0,119	76	0,21	nd
35	95	nd	98	nd	nd
36	61	nd	73	nd	nd
37	94	0,018	97	0,061	nd
38	83	nd	90	nd	nd
39	86	0,031	95	0,029	nd
40	82	0,021	69	0,717	nd

Los compuestos de la invención con Q = (hetero)arilo del tipo E se comparan con compuestos con otros sustituyentes de tipo E, donde Q = H:



5 Los resultados se recogen en las tablas siguientes:

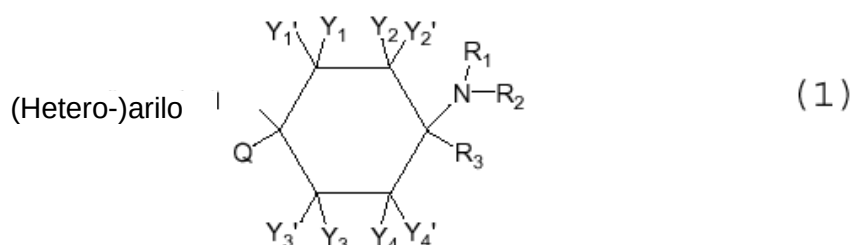
nº	Q	Ki (µ)/ Ki (ORL1)	Ki (kappa)/ Ki (ORL1)	Ki (ORL1) producto [µM]	Ki (µ) producto [µM]	Ki (kappa) producto [µM]
Ej. 4		4,9	5,5	0,029	0,143	0,160
ej. comp. 1 = nº 304 de WO 2008/ 009415	-H-	1,2	1,0	0,153	0,197	0,153
Ej. 7		4,7	15,2	0,009	0,042	0,137
ej. comp. 2 = nº 17 de WO 2008/ 009415	-H-	0,4	1,7	0,0009	0,0004	0,0012
ej. comp. 3 = nº 18 de WO 2008/ 009415	-H-	0,9	--	0,0140	0,0130	n.d.*
Ej. 9		7,5	29	0,020	0,150	0,580
ej. comp. 4 = nº 17 de WO 2008/ 009415	-H-	0,4	1,7	0,0009	0,0004	0,0012
ej. comp. 5 = nº 18 de WO 2008/ 009415	-H-	0,9	--	0,0140	0,0130	n.d.*

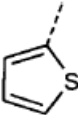
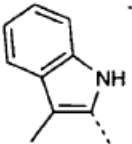
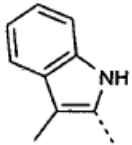
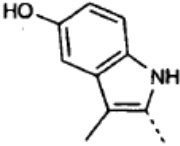
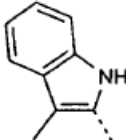
Ej. 10		2,8	--	0,283	0,780	4% inhibición a [1 µM]
ej. comp. 1 = nº 226 de WO 2008/ 009415	-H-	0,1	--	0,039	0,005	31% inhibición a [1 µM]

n.d. = no determinado

Tal como demuestran los datos comparativos anteriores, los compuestos de la invención ($Q =$ arilo/heteroarilo) poseen una selectividad mayor que sustancias estructuralmente similares ($Q = -H$) con respecto al receptor opioide kappa (definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(kappa)}]$). Además, las sustancias de la invención presentan una proporción favorable de la afinidad $ORL1/\mu$ así como una mayor selectividad con respecto al receptor opioide μ (definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$).

Los compuestos según la invención de tipo 1 con Q = tienilo (ejemplo 7) se han comparado con compuestos correspondientes de tipo 1 con Q = H (V-7 a V-9):

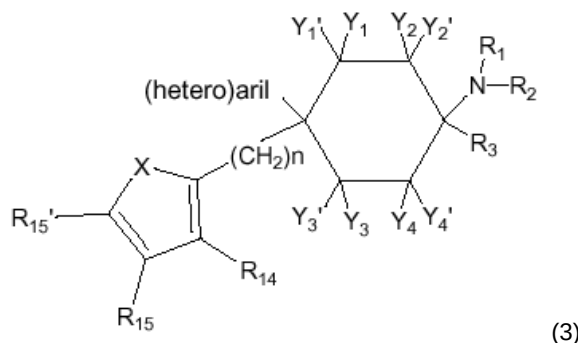


Ejemplo	Q	(Hetero-)arilo	R ₁	Nefelometría (límite inferior) μM
7			Me	10
Ej. Comp. 2: nº 17 de WO 2008/ 009415	H		Me	1
Ej. Comp. 7: nº 118 de WO 2008/ 009415	H		Me	<1
Ej. Comp. 8: nº 259 de WO 2008/ 009415	H		H	3

Como demuestra esta comparación, el compuesto de la invención del ejemplo 7, en comparación con compuestos estructuralmente similares (Q=H), presenta una mejor solubilidad en medios acuosos, lo que implica ventajas, en particular en cuanto a las propiedades de reabsorción y/o la biodisponibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (3),



(3)

5 donde

10 Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se eligen en cada caso, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -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;

o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' significan juntos =O;

R₀ significa 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 -R₀; o R₁ y R₂ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

R₃ significa -R₀;

R₄ significa -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

X significa -O-, -S-, -NR₁₆-, -CR₁₇=CR₁₈-, -CR₁₇=N- o -N=CR₁₈-;

20 R₁₄, R₁₅, R₁₅', R₁₆, R₁₇ y R₁₈ significan, en cada caso con independencia entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -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; o R₁₄ y R₁₅, o R₁₅ y R₁₅', o R₁₅' y R₁₇ juntos forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de cinco o seis eslabones, que eventualmente contiene uno o dos heteroátomos elegidos independientemente entre N, S y O; y que está no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -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 y -NHC(=O)N(R₀)₂; preferentemente con -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂; y

nes 0, 1 ó 2;

y donde

35 "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;

en lo referente a "alifático" y "cicloalifático" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución única o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno por sustituyentes elegidos con independencia entre sí de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -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, -NHS(=O)₁₋₂R₀, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂;

"(hetero-)arilo" significa heteroarilo o arilo;

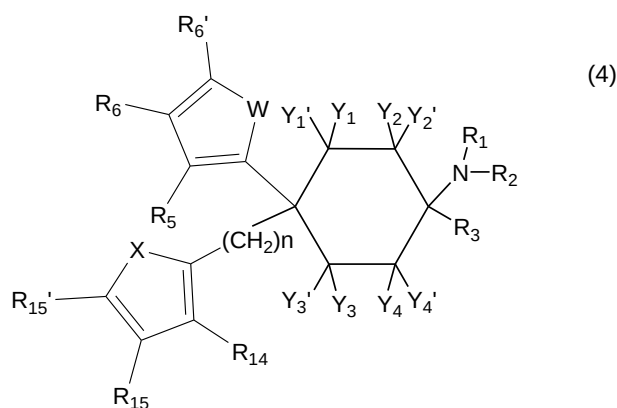
"arilo" significa, en cada caso independientemente, un sistema carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en este anillo, estos grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cada arilo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o distintos y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo;

"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;

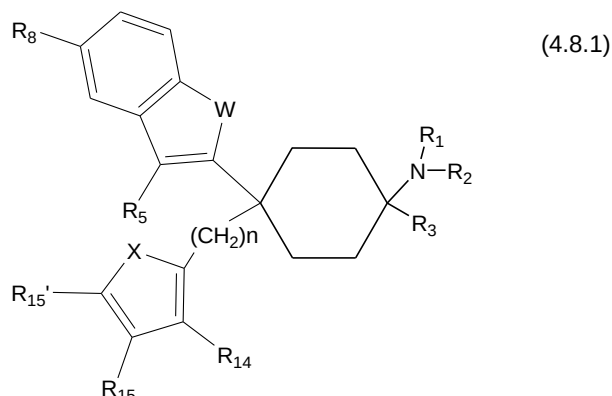
en lo referente a "arilo" y "heteroarilo" se entiende por "sustituido una o varias veces" una sustitución única o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -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, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)R₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)OR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)NHR₀, -(alifático(C₁₋₈))-NHC(=O)N(R₀)₂ y -(alifático(C₁₋₈))-NHS(=O)₁₋₂R₀; donde 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 desus sales fisiológicamente compatibles.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (4)



3. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene la fórmula general (4.8.1)



4. Compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque

W significa -O- o -NR₁₁-;

X significa -O-, -NR₁₆- o -CR₁₇=CR₁₈-;

n es 0 ó 1;

R₁ significa -CH₃;

R₂ significa -H o -CH₃; o

R₁ y R₂ juntos forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₄-;

R₃ significa -alifático(C₁₋₈), -arilo o heteroarilo; donde estos grupos están no sustituidos o sustituidos una o varias veces con sustituyentes elegidos con independencia entre sí de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

R₅ y R₁₄, con independencia entre sí, significan -H, -F, -alifático(C₁₋₈), -(alifático(C₁₋₈))-arilo, -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo;

R₈ significa -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN o -NO₂;

R₁₁ significa -H;

R₁₄, R₁₅ y R_{15'} con independencia entre sí significan -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; o R₁₅ y R_{15'} juntos forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de seis eslabones, que contiene eventualmente uno o dos heteroátomos, elegidos independientemente entre N, S y O; el anillo así formado puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces, los sustituyentes se eligen, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂;

R₁₆ significa -H; y

R₁₇ y R₁₈ con independencia entre sí significan -H o -F.

5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo formado por:

- 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;
- 1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexanoamina;
- 1-bencil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;
- N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-1-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina;
- 2,2'-(4-butil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexano-1,1-diil)bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol);
- N-metil-1-fenil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;
- N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(tiofen-2-il)ciclohexanoamina;
- N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1,4-difenilciclohexanoamina;
- N,N-dimetil-4,4-bis(3-metilbenzofuran-2-il)-1-fenilciclohexanoamina;
- 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina;
- 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina;
- N,N,4-trimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina y
- 4-bencil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexanoamina
- 2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))diacetato de dimetilo;
- 2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))dietanol;
- 1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
- 1-butil-4,4-bis(3-(2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)etil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina;
- 4-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina;
- 1-butil-N,N-dimetil-4,4-bis(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
- 2-(2-(2-(4-butil-4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona;

- 2-[2-[2-[4-butil-4-dimetilamino-1-[3-[2-(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etil]-1H-indol-2-il]ciclohexil]-1H-indol-3-il]etil]-2H-isoindol-1,3-diona;
- 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina;
- 3,3'-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-2,3-il)dipropionato de dimetilo;
- 5 • 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
- 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-ilciclohexilamina;
- 1-butil-4,4-bis(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina;
- 1-butil-4-(1,3-dimetil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
- 1-benzil-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(tiofen-2-il)ciclohexilamina;
- 10 • 4-(3-metoxifenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexilamina;
- amida de ácido N-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)ciclopentanosufónico;
- 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-ilciclohexilamina;
- N,N-dimetil-1-fenil-4,4-bis(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
- 15 • 1-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea;
- 1,1'-(2,2'-(2,2'-(4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexan-1,1-diil)bis(1H-indol-3,2-diil))bis(etan-2,1-diil)bis(3-fenilurea);
- 1-butil-4,4-bis(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-dimetilciclohexilamina;
- 4-(3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-il)-1-butil-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-N,N-ciclohexilamina;
- 20 • (fenil-2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1 H-indol-3-il)etil)carbamato;
- 1-(2-(2-(4-butil-4-(dimetilamino)-1-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil)-1H-indol-3-il)etil)-3-fenilurea;
- N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-(3-(2-piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)ciclohexilamina;
- N,N-dimetil-1-fenil-4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-indol-2-il)-4-(tiofen-2-il)-ciclohexilamina y sus sales fisiológicamente compatibles.
- 25 6. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 5 en forma de estereoisómero individual o de sus mezclas, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos y/o eventualmente otros principios activos.
- 30 7. Compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 5 en forma de estereoisómero individual o de sus mezclas, de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para su uso en el tratamiento del dolor.
- 35 8. Compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 5 en forma de estereoisómero individual o de sus mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad (miedo), del estrés y de 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, prurito, migraña, dificultades auditivas, 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 enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.
- 40