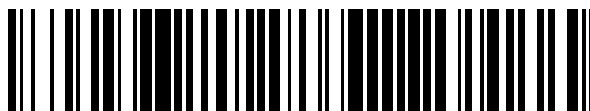


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 407**

51 Int. Cl.:

C07D 209/20 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2009 PCT/EP2009/002188**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09118174**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 09723844 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2260022**

54 Título: **Ciclohexildiaminas sustituidas**

30 Prioridad:

27.03.2008 EP 08005759

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZEMOLKA, SASKIA;
NOLTE, BERT;
LINZ, KLAUS;
SAUNDERS, DEREK, JOHN;
SCHRÖDER, WOLFGANG;
ENGLBERGER, WERNER;
THEIL, FRITZ;
SCHICK, HANS;
KAUFMANN, JENS;
GEBAUER, JULIAN y
SONNENSCHNEIN, HELMUT**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 621 407 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

Ciclohexildiaminas sustituidas

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

10 Los derivados de ciclohexano que poseen afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL-1 son conocidos en el estado de la técnica. En este contexto puede remitirse en toda su extensión, por ejemplo, a los documentos WO 2002/090317, WO 2002/90330, WO 2003/008370, WO 2003/080557, 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 cosas, cierta afinidad por el canal iónico hERG, con el canal de iones calcio tipo L (sitios de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina) o con el canal de 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 medio acuoso, lo cual puede repercutir negativamente, entre otras cosas, en la biodisponibilidad. Por otro lado, la estabilidad química de los compuestos conocidos suele ser insuficiente. Por ejemplo, los compuestos en cuestión no tienen una estabilidad suficiente frente al pH, a la radiación UV ni frente a la oxidación, lo cual puede repercutir negativamente, entre otras cosas, en la estabilidad de almacenamiento y también en la biodisponibilidad oral. Por otro lado, los compuestos conocidos en algunos casos tienen un perfil PK/PD (farmacocinética/farmacodinámica) desfavorable, que puede manifestarse por ejemplo en una duración excesivamente prolongada de los efectos.

30 También la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos sería digna de mejorar. Una mejor estabilidad metabólica puede ser indicativa de una 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 con medicamentos. Por otro lado, las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y excreción de los medicamentos deberían ser lo más pequeñas posible, ya que los resultados de los ensayos apuntan también a que en todo caso cabe esperar interacciones pequeñas o incluso nulas con los medicamentos.

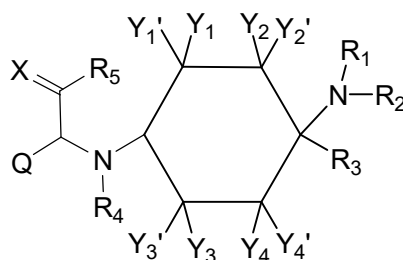
35 El objetivo de la invención es desarrollar compuestos que sean apropiados para las finalidades farmacéuticas y presenten ventajas frente a los compuestos del estado de la técnica.

Este objetivo se alcanza con el objeto de las reivindicaciones.

40 Se ha encontrado que, sorprendentemente, se pueden sintetizar ciclohexildiaminas sustituidas que tengan afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL-1.

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

45



(1)

donde

5 $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' se eligen, en cada caso con independencia entre sí, entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -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; preferentemente se eligen, en cada caso con independencia entre sí, entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -CN y -alifático(C₁₋₈); o Y_1 e Y_1' , o Y_2 e Y_2' , o Y_3 e Y_3' , o Y_4 e Y_4' juntos significan =O;

10 Q significa -R₀; preferentemente -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo; con especial preferencia significa -CH₂-indolilo;

X significa =O o =N-R₆;

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

R₁ y R₂, con independencia entre sí, significan -H o -R₀; o R₁ y R₂ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -(CH₂)₃-₆ o -CH₂CH₂NR'₂CH₂CH₂-, donde R' significa -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

R₃ significa -R₀;

R₄ significa -H, -C(=O)R₀ o -R₀;

20 R₅ significa -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂;

R₆ y R₇, en cada caso con independencia entre sí, significan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)H, -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 o -NHC(=O)N(R₀)₂;

25 o R₅ y R₆ juntos forman un anillo de cinco o seis eslabones, cuyos átomos restantes, en cada caso con independencia entre sí, son C, N, S u O, donde dicho anillo es aromático o no aromático, no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, 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 y -NH-C(=O)N(R₀)₂;

35 donde "alifático" es en cada caso un resto hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o más veces;

"cicloalifático" es en cada caso un resto hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, cuyo número de átomos de carbono de anillo preferentemente 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);

40 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 ejemplo la sustitución una vez, dos veces, tres veces o total, con sustituyentes elegidos independientemente entre sí 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;

- “arilo” significa, en cada caso independientemente, un sistema carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, dichos restos 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;
- 5 “heteroarilo” significa un resto aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o distintos y elegirse entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso de sustitución del heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y podrán ocupar cualquier posición posible del heteroarilo; y el heterociclo puede formar también parte de un sistema bi- o policíclico;
- 10 en lo referente a “arilo” y “heteroarilo” se entiende por “sustituido una o varias veces” 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⁻, -NH-C(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde los átomos de N eventualmente existentes en el anillo pueden estar en cada caso oxidados (N-óxido);

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

- 20 En el caso de agrupación de varios restos, por ejemplo Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄', así como de agrupación de restos de otros sustituyentes, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, un sustituyente, por ejemplo R₀, de dos o más restos, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, podrá adoptar diversos significados dentro de una misma sustancia.

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

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

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

- 35 Los compuestos de la invención poseen 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 especial como máximo de 1,0 nM.

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

- 40 Preferentemente, los compuestos de la invención poseen un valor K_i para el receptor ORL1 como máximo de 500 nM, con mayor preferencia como máximo de 100 nM, con mayor preferencia todavía de 50 nM, con preferencia especial como máximo de 10 nM y en especial como máximo de 1,0 nM.

Los expertos ya conocen los métodos para determinar el valor K_i para el receptor ORL1. La determinación se realiza con preferencia con arreglo al método descrito en los ejemplos.

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

- 50 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.

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 .
- 5 3. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, en animales neuropáticos los compuestos de la invención producen una separación amplia, con preferencia completa, del efecto antialodínico o antihiperalgésico y del efecto antinociceptivo.
4. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención producen en modelos animales de dolor inflamatorio crónico (por ejemplo hiperalgnesia 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.
- 10 5. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los efectos secundarios típicos del opioide μ (entre otros, depresión respiratoria, hiperalgnesia inducida por el opioide, dependencia corporal/privación, dependencia psíquica/adicción) se reducen claramente o preferentemente no se observan cuando se emplean los compuestos de la invención en un intervalo de dosis terapéuticamente eficaz.
- 15 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, pues, por márgenes de seguridad mucho mayores si se comparan con los de los opioides μ puros. De ello resulta un "marco terapéutico" claramente mejor para el tratamiento de estados de dolor, con preferencia de dolor crónico, con mayor preferencia dolor neuropático.
- 20 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)-OH)₂, -NO₂, -NH-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -NH-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -NH-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-alifático(C₁₋₆), -S-cicloalifático(C₃₋₈), -S-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -S-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -S-
- 25 (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), -
- 30 (alifático(C₁₋₆))-arilo, -(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)-alifático(C₁₋₆), -C(=O)-cicloalifático(C₃₋₈), -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-alifático(C₁₋₆), -CO₂-cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-(alifático(C₁₋₆))-cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -CO₂-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; o Y_1 e Y_1' , o Y_2 e Y_2' , o Y_3 e Y_3' , o Y_4 e Y_4' juntos significan =O. Preferentemente, $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' se 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 restos $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' es distinto de -H y los demás significan -H.

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

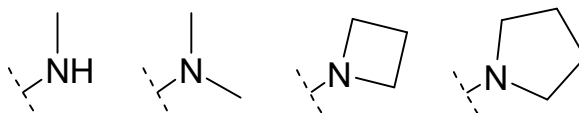
- 40 Preferentemente, Q significa -alifático(C₁₋₈), -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo; con mayor preferencia -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo. Los restos -alifático, -arilo y -heteroarilo pueden estar en cada caso no sustituidos o 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, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo y -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo.
- 45 En una forma de realización preferente, Q se elige entre el grupo formado por -fenilo, -pirrolilo, -furilo, -tienilo, -piridilo, -indolilo, -benzofurilo y -benzotienilo eventualmente unidos a través de un puente -alifático(C₁₋₈), dichos restos pueden estar en cada caso no sustituidos 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, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo y -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo (por ejemplo -etil-4-piridilo).
- 50

Preferentemente, R₀ 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 restos -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.

- 5 Preferentemente, R₁ y R₂ 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 restos R₁ y R₂ forman un anillo y significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-. Con mayor preferencia, R₁ y R₂ significan, con independencia entre sí, -H, -alifático(C₁₋₅); o juntos, los restos R₁ y R₂ forman un anillo y significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄-CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-, donde R' preferentemente significa -H o -alifático(C₁₋₅). Son especialmente preferentes los compuestos donde R₁ y R₂, con independencia entre sí, significan -CH₃ o -H, pero R₁ y R₂ no pueden significar -H al mismo tiempo; o R₁ y R₂ forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₄-. Son muy especialmente preferentes los compuestos donde R₁ y R₂ significan -CH₃ o donde R₁ significa -H y R₂ significa -CH₃.

- 15 De modo especialmente preferente, R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman uno de los siguientes grupos funcionales:



- Preferentemente, R₃ significa -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo, -heteroarilo; o -arilo, -heteroarilo o -cicloalifático(C₃₋₈) unidos en cada caso a través de un grupo -alifático(C₁₋₃)-.

- 20 Con preferencia especial, R₃ 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 no sustituido o sustituido una o varias veces; un resto -cicloalifático(C₅₋₆), -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo unidos a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) saturado lineal, en cada caso no sustituidos o sustituidos una o varias veces.

- 25 Con mayor preferencia, R₃ significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -furilo, -tiofenilo, -naftilo, -bencilo, -benzofuranilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -benzodioxolanilo, -piridilo, -pirimidilo, -pirazinilo, -triazolilo o -benzotiofenilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces; -fenilo, -furilo o -tiofenilo unidos a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) lineal saturado, en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces.

- 30 Con mayor preferencia todavía, R₃ significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo, -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo o -bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido; con 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.

- 35 Con preferencia muy especial, R₃ significa -butilo, -etilo, -3-metoxipropilo, -benzotiofenilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]dioxolilo, -bencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo, -tienilo o -fenetilo.

- 40 Con la mayor preferencia, R₃ significa -fenilo, -bencilo o -fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido en el anillo una o varias veces; -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₄₋₆), -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituidos o sustituidos una o varias veces.

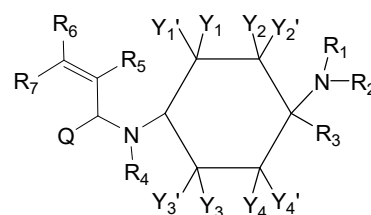
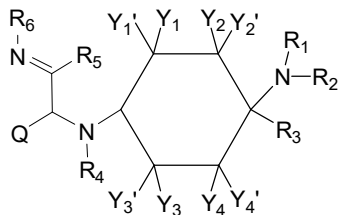
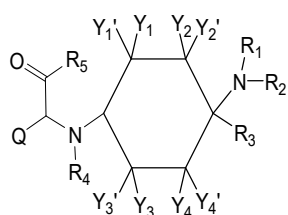
- 45 Con preferencia especial, R₃ significa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituidos o sustituidos una o varias veces con -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; -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 no sustituido o sustituido una o varias veces con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅, pero con preferencia -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo y -bencimidazolilo están no sustituidos.

Con preferencia especial, R₃ significa -fenilo, no sustituido o sustituido una vez con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etilo, -n-propilo o -n-butilo, no sustituidos o sustituidos una o varias veces con -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en especial con -OCH₃.

R₄ significa con preferencia -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, -C(=O)-alifático(C₁₋₆), -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-arilo, -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo, -C(=O)-cicloalifático(C₃₋₈)-arilo, -C(=O)-(cicloalifático(C₃₋₈))-heteroarilo, con mayor preferencia significa -H o -alifático(C₁₋₅), en especial significa -H o -CH₃.

5

X significa =O o =N-R₆. Si X significa =O, entonces el compuesto de fórmula general (1) de la invención tiene la fórmula general (1-a). Si X significa =NR₆, entonces el compuesto de fórmula general (1) de la invención tiene la fórmula general (1-b). Si X significa =CR₆R₇, entonces el compuesto de la fórmula general (1) que no es de la invención tiene la fórmula general (1-c):



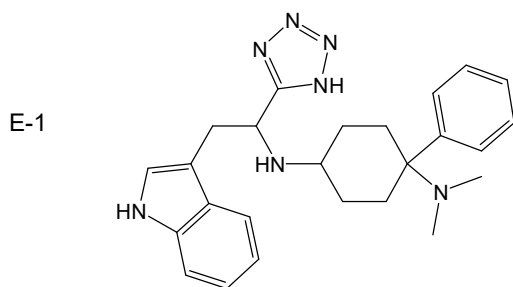
10

(1-a)

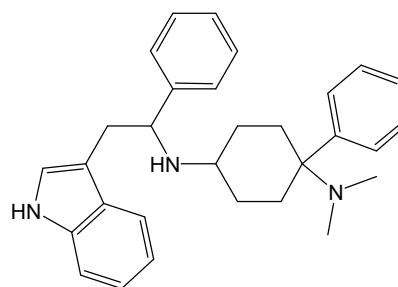
(1-b)

(1-c)

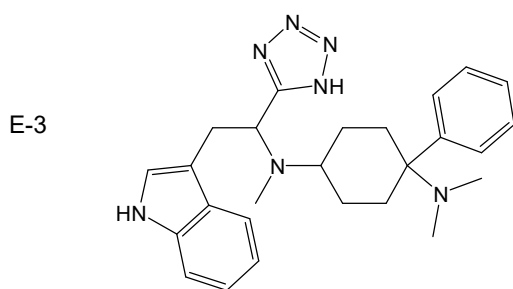
Las formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (1-b) y (1-c) se muestran a continuación (E-2 y E-4 no son según la invención):



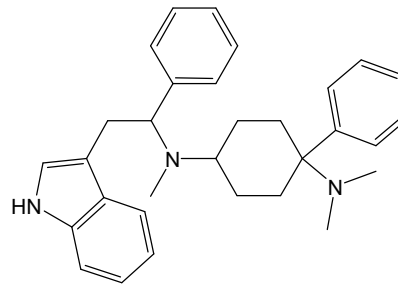
E-1



E-2



E-3



E-4

15

Preferentemente, R₅ significa -NH₂, -NH-alifático(C₁₋₈), -NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -N(alifático(C₁₋₈))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂)₂, -N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂

20

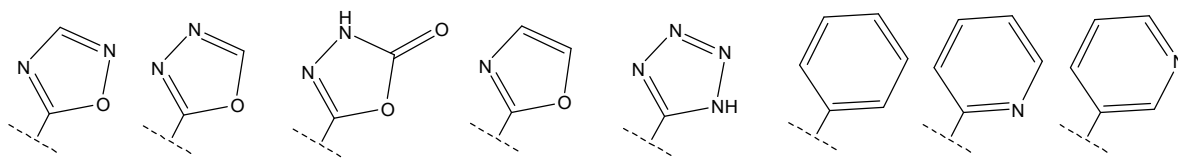
Preferentemente, R₆ y R₇ significan, en cada caso con independencia entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -(alifático(C₁₋₈))-arilo, -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)-alifático(C₁₋₈), -C(=O)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -C(=O)-(alifático(C₁₋₈))-

heteroarilo, -C(=O)O-alifático(C₁₋₈), -C(=O)O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)O-arilo, -C(=O)O-heteroarilo, -C(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -C(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NH-alifático(C₁₋₈), -C(=O)NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)NH-arilo, -C(=O)NH-heteroarilo, -C(=O)-NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -C(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -C(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -C(=O)N(alifático(C₁₋₈))₂, -C(=O)N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -C(=O)N(arilo)₂, -C(=O)N(heteroarilo)₂, -C(=O)N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -C(=O)N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -C(=O)-N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -OH, -O-alifático(C₁₋₈), -O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)H, -OC(=O)-alifático(C₁₋₈), -OC(=O)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)-arilo, -OC(=O)-heteroarilo, -OC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)O-alifático(C₁₋₈), -OC(=O)O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)O-arilo, -OC(=O)O-heteroarilo, -OC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OC(=O)-O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)NH-alifático(C₁₋₈), -OC(=O)NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)NH-arilo, -OC(=O)NH-heteroarilo, -OC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -OC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -OC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -OC(=O)N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -OC(=O)N(arilo)₂, -OC(=O)-N(heteroarilo)₂, -OC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -OC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -OC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -NH₂, -NO₂, -NH-alifático(C₁₋₈), -NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -N(alifático(C₁₋₈))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -NHC(=O)-alifático(C₁₋₈), -NHC(=O)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)-arilo, -NHC(=O)-heteroarilo, -NHC(=O)-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)-arilo, -NHC(=O)-heteroarilo, -NHC(=O)O-alifático(C₁₋₈), -NHC(=O)O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)O-arilo, -NHC(=O)O-heteroarilo, -NHC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NHC(=O)O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -NHC(=O)NH-alifático(C₁₋₈), -NHC(=O)NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)NH-arilo, -NHC(=O)NH-heteroarilo, -NHC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NHC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NHC(=O)NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))₂, -NHC(=O)N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -NHC(=O)N(arilo)₂, -NHC(=O)-N(heteroarilo)₂, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, -NHC(=O)N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂, -SH, -S-alifático(C₁₋₈), -S-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-alifático(C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂-arilo, -S(=O)₁₋₂-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S(=O)₁₋₂-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂OH, -S(=O)₁₋₂O-alifático(C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂O-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂O-arilo, -S(=O)₁₋₂O-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S(=O)₁₋₂O-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NH-alifático(C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂NH-arilo, -S(=O)₁₋₂NH-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -S(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -S(=O)₁₋₂NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))₂, -S(=O)₁₋₂N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -S(=O)₁₋₂N(arilo)₂, -S(=O)₁₋₂N(heteroarilo)₂, -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂ o -S(=O)₁₋₂N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂;

o R₅ y R₆ juntos forman un anillo de cinco o seis eslabones, cuyos átomos restantes (es decir, los 3 ó 4 átomos del anillo además del átomo X y del átomo de C, al que X está unido), en cada caso con independencia entre sí, son C, N, S u O, dicho anillo es aromático o no aromático y está no sustituido o sustituido una o varias veces. Así, en esta forma de realización, R₅ constituye un átomo de anillo eventualmente sustituido, que se elige entre el grupo formado por C, N, S y O. Si R₅ es un átomo de anillo -O- o -S-, entonces este no estará sustituido. Si R₅ es un átomo de anillo -C-, entonces puede estar sustituido dos veces, dichos sustituyentes pueden ser, entre otros, -H (-CH₂-). Si R₅ es un átomo de anillo =C-, entonces este puede estar sustituido una vez, dicho sustituyente puede, ser entre otros, -H (=CH-). Si R₅ es un átomo de anillo -N-, entonces este puede estar sustituido una vez, dicho sustituyente puede ser, entre otros, -H (-NH-). Si R₅ es un átomo de anillo =N-, entonces este no puede estar sustituido. Si el anillo formado por R₅ y R₆ juntos está sustituido con uno o más sustituyentes que son diferentes de -H, entonces los sustituyentes se eligen preferentemente y con independencia entre sí entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -OH, -OR₀, -NH₂, -NHR₀ y -N(R₀)₂, con preferencia especial entre =O y -CH₃.

Si X significa =O, preferentemente entonces R₅ significa -NH₂, -NH-alifático(C₁₋₈), -NH-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -NH-(alifático(C₁₋₈))-arilo, -NH-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo, -N(alifático(C₁₋₈))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂))₂, -N(alifático(C₁₋₈))-arilo)₂, o -N(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo)₂; con preferencia especial -NH₂, -NH-alifático(C₁₋₈) o -N(alifático(C₁₋₈))₂.

Si X significa =NR₆, entonces preferentemente R₅ junto con R₆ forman un anillo de cinco o seis eslabones, los demás átomos de dicho anillo (es decir, los 3 ó 4 átomos además del X y del átomo de C, al que está unido el X) son, en cada caso con independencia entre sí, C, N, S u O, dicho anillo es aromático o no aromático, está no sustituido o sustituido una o varias veces. Preferentemente, el grupo funcional -CR₅(=X) significa uno de los restos siguientes, que pueden estar no sustituidos o sustituidos una o varias veces:



Preferentemente R_7 significa -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂.

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

- 5 Los restos hidrocarburos alifáticos se dividen a su vez por un lado en restos hidrocarburo alifáticos no cíclicos (= "alifático") y por otro lado en restos hidrocarburo alifáticos cíclicos, es decir, restos hidrocarburo alifático alicíclicos (= "cicloalifático"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos 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 a los carbociclos alifáticos puros (por ejemplo ciclohexilo), a los heterociclos alifáticos puros (por ejemplo piperidilo o piperazilo) y también a los sistemas no aromáticos policíclicos, eventualmente mixtos (por ejemplo decalinilo, decahidroquinolinilo).
- 10

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").

- 15 La clasificación de los sistemas policíclicos, al menos parcialmente aromáticos, se rige con preferencia por si por lo 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 preferentemente de un "heteroarilo" (incluso cuando eventualmente exista además como ciclo adicional del sistema policíclico otro anillo carbocíclico aromático o no aromático, con o sin heteroátomo); si en ninguno de los anillos aromáticos, eventualmente varios, del sistema policíclico existe un heteroátomo de este tipo, entonces se trata preferentemente de "arilo" (incluso cuando existe un heteroátomo en el anillo de un ciclo no aromático eventualmente existente de modo adicional en el sistema policíclico).
- 20

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

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

- 30 Preferentemente, alifático es en cada caso un resto hidrocarburo alifático saturado o mono- o poliinsaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido una o varias veces. En el supuesto de que el alifático esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Por tanto, "alifático" abarca a los restos hidrocarburo alicíclicos saturados e insaturados, que pueden ser ramificados o lineales, es decir, alcanilos, alquenos y alquinos. Los alquenos contienen al menos un doble enlace C=C y los alquinos contienen al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos no sustituidos preferentes que tienen un enlace abarcan -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ 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 abarcan -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂-; pero también al -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 al -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. Son preferidos en especial el metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.
- 35
- 40
- 45

- Con preferencia, cicloalifático es en cada caso un resto hidrocarburo mono- o policíclico alifático (es decir, no aromático), mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces. El número de átomos de carbono del anillo preferentemente está en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático "C₃₋₈" indica con
- 50

preferencia 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo). Para los fines de la descripción “cicloalifático(C₃₋₈)” es preferentemente un hidrocarburo cíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo, 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, -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, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo.

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 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 restos sustituidos varias veces aquellos que se han 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. Es preferente que el alifático o cicloalifático esté sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Es muy especialmente preferente que el alifático o cicloalifático esté sustituido con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

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 restos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cualquier resto 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 preferentes son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoroantreno, fluorofenilo, indanilo y tetralinilo. Son especialmente preferentes fenilo y naftilo. En el supuesto de que el arilo esté sustituido una o varias veces, entonces los sustituyentes del arilo podrán ser iguales o distintos y ocupar cualquier posición posible del arilo y se elegirán con independencia entre sí 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. Arilos sustituidos preferidos 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 resto aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, dichos heteroátomos son iguales o distintos y se eligen entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso de sustitución del heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y ocuparán cualquier posición posible del heteroarilo; el heterociclo puede formar también parte de un sistema bi- o policíclico. “Heteroarilo” se elige con preferencia entre el grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolano, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizininilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo o oxadiazolilo; la unión puede realizarse a través de cualquier eslabón posible del anillo del resto 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 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.

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.

- 5 Son especialmente preferentes los sustituyentes del arilo y del heteroarilo elegidos con independencia entre sí 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.

- 15 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)₃; posición 4: >CHNCHQC(=X)R₅). Los isómeros "syn/anti" son un subgrupo de los estereoisómeros (isómeros de configuración).

- 20 En una forma de realización preferente, el exceso diastereomérico (de) del isómero "syn" es de al menos el 50% de, con preferencia al menos del 75% de, con mayor preferencia de al menos el 90% de, con preferencia especial por lo menos en el 95% de y en particular por lo menos en 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 del 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 dos diastereómeros se diferencian por su polaridad, de modo que a continuación se diferenciará el diastereómero no polar del diastereómero polar. Los dos diastereómeros están presentes (en el caso de dos centros estereogénicos) en forma de par de enantiómeros (RR + SS o bien RS + SR).

- 30 Los expertos conocen los métodos apropiados para separar los isómeros (diastereómeros). Como ejemplos cabe mencionar cromatografía de columna, HPLC preparativa y procedimientos de cristalización. La polaridad es la causante por ejemplo de la secuencia, en la que se eluyen los dos diastereómeros cuando se separan por cromatografía de capa fina (no confundir con las condiciones de "fase inversa").

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

- 40 Los expertos 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 en otra sal.

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

- 50 En el supuesto de que no se especifique explícitamente, cualquier alusión a los compuestos de la invención incluye 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

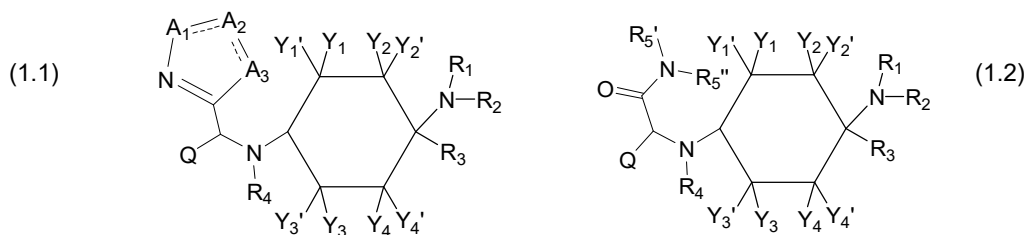
orgánicos, que sean fisiológicamente compatibles, en especial cuando se aplican al hombre y/o a animales mamíferos.

5 Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos son las sales de los ácidos clorhídrico, clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacarico, 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.

10 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 preferentes 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.

15 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_7 , de Y_1 a Y_4' , Q, X, etc.) y sus correspondientes formas de realización preferentes, razón por la cual no se repiten.

Las formas de realización preferentes de los compuestos de la invención de fórmula general (1) tienen la fórmula general (1.1) o (1.2):



20 donde, si existen,

A_1 significa $-N=$, $-NH-$, $-NR_8-$ o $-CR_8=$;

A_2 significa $=N-$, $-C(=O)-$ o $=CR_9-$;

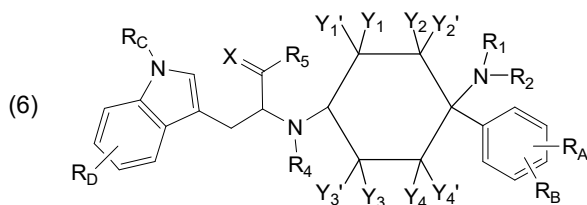
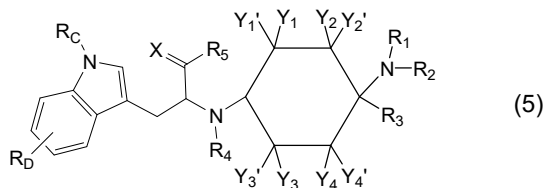
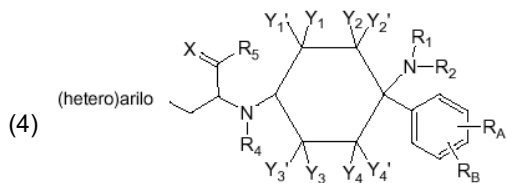
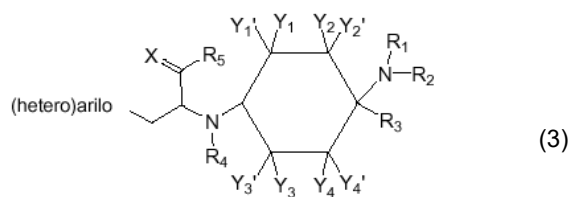
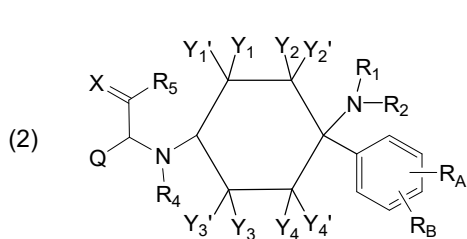
A_3 significa $-O-$, $-NH-$ o $-NR_{10}-$; y

R_5' , R_5'' , R_8 , R_9 y R_{10} en cada caso con independencia entre sí significan $-H$, $=O$ o $-alifático(C_{1-8})$.

25 Preferentemente, R_5' y R_5'' significan en cada caso con independencia entre sí $-H$ o $-alifático(C_{1-8})$.

Para los fines de la descripción, el símbolo "=====" significa un doble enlace o un enlace sencillo. Los expertos comprenderán que habitualmente el enlace entre A_1 y A_2 no puede ser un doble enlace cuando ya lo es el enlace entre A_2 y A_3 , y viceversa. Los expertos comprenderán también que eventualmente existen como sustituyentes un número determinado de átomos de hidrógeno.

30 Otras formas de realización preferentes de los compuestos de la invención de fórmula general (1) tienen la fórmula general (2), (3), (4), (5) ó (6):



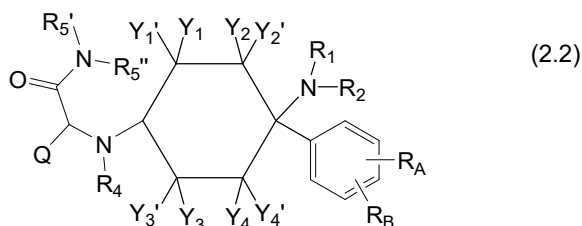
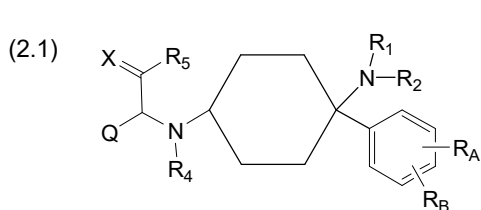
donde, si están presentes,

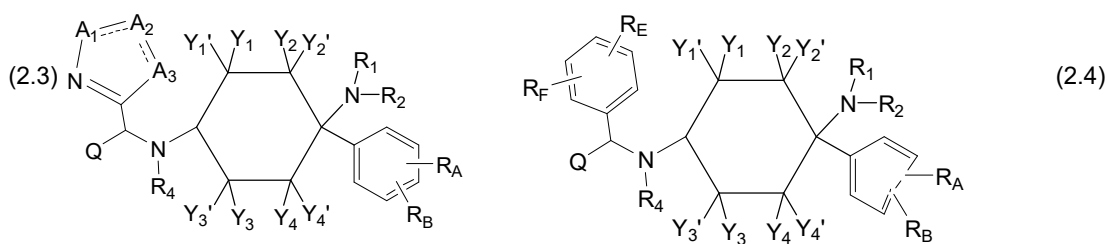
R_A , R_B , R_C y R_D se eligen en cada caso con independencia entre el grupo formado por -H, -alifático(C_{1-8}), -OH, -O-alifático(C_{1-8}), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -(alifático(C_{1-8}))-arilo y -(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo; y (hetero)arilo significa heteroarilo o arilo.

- 5 En ellas, los -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(C_{1-8}), -OH, -O-alifático(C_{1-8}), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -(alifático(C_{1-8}))-arilo y -(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo (por ejemplo -etil-4-piridilo).

- 10 En una forma de realización preferente, el (hetero)arilo se elige entre el grupo formado por fenilo, bencilo, pirroloilo, furilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofurilo y benzotienilo, estos pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces, preferentemente con sustituyentes elegidos independientemente entre sí entre el grupo formado por -alifático(C_{1-8}), -OH, -O-alifático(C_{1-8}), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C_{1-8}))-arilo y -(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo (por ejemplo -etil-4-piridilo).

- 15 Las formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (2) tienen la fórmula general (2.1), (2.2), (2.3) o (2.4) (2.4 no es según la invención):

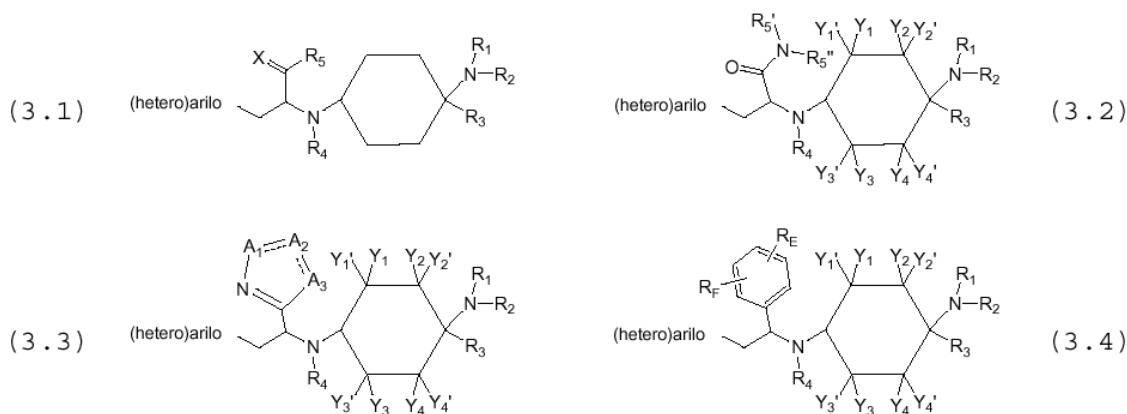




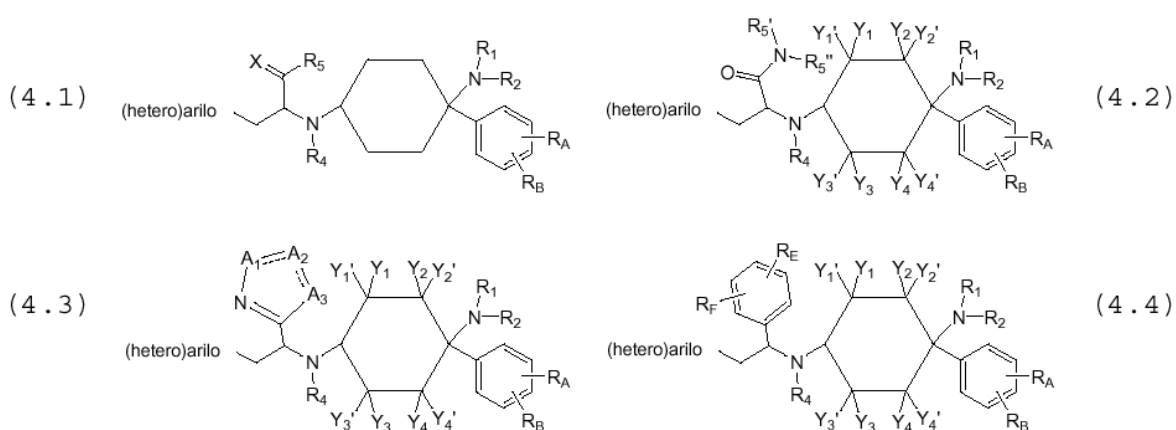
donde, si están presentes,

R_E y R_F se eligen en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por -H, -alifático(C₁₋₈), -OH, -O-alifático(C₁₋₈), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo y -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo.

- 5 Las formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (3) tienen la fórmula general (3.1), (3.2), (3.3) o (3.4) (3.4 no es según la invención):

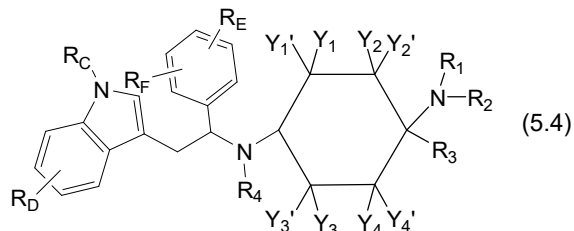
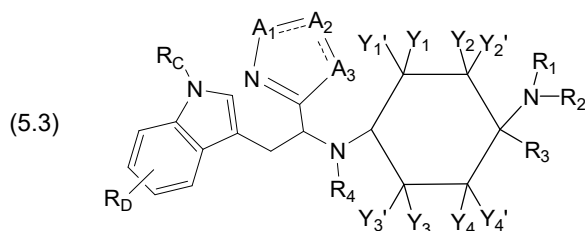
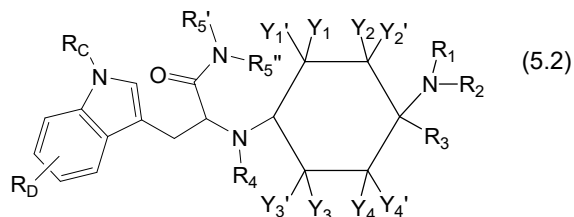
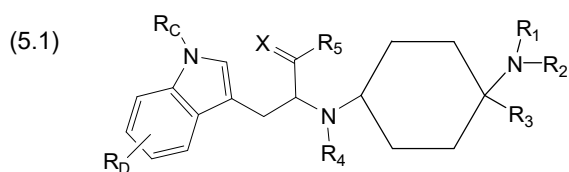


Las formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (4) tienen la fórmula general (4.1), (4.2), (4.3) o (4.4) (4.4 no es según la invención):

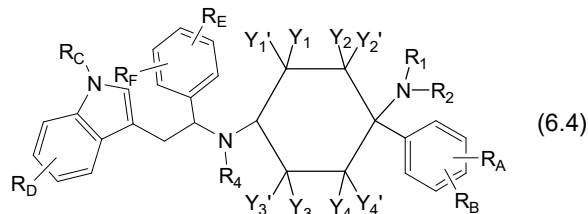
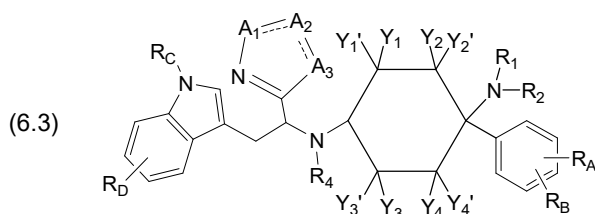
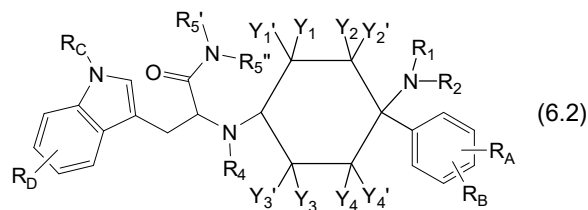
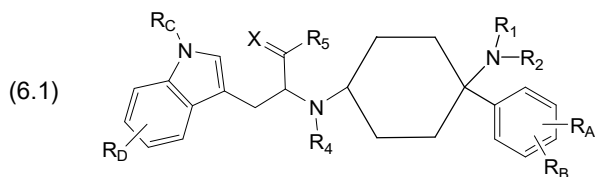


10

Las formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (5) tienen la fórmula general (5.1), (5.2), (5.3) o (5.4) (5.4 no es según la invención):



Las formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (6) tienen la fórmula general (6,1), (6,2), (6,3) o (6,4) (6.4 no es según la invención):



- 5 Los compuestos de la invención se definen mediante sustituyentes, por ejemplo mediante R_1 , R_2 y R_3 (sustituyentes de 1ª generación), que a su vez están eventualmente sustituidos (sustituyentes de 2ª generación). Según la definición, estos sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos de nuevo por sustituyentes (sustituyentes de 3ª generación). Si por ejemplo $Y_1 = -R_0$ en el que $R_0 = -\text{alifático}(C_{1-8})$ (sustituyente de 1ª generación), entonces el $-\text{alifático}(C_{1-8})$ puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con $-\text{OR}_0$ siendo $R_0 = -\text{arilo}$ (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 $-\text{alifático}(C_{1-8})-\text{O}-\text{aril}-\text{Cl}$.
- 10

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

- 15 En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 3ª generación. En otras palabras, en esta forma de realización, los grupos funcionales de R_0 a R_7 pueden estar en cada caso eventualmente sustituidos, pero los sustituyentes correspondientes no podrán estar sustituidos de nuevo.

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 1ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 2ª generación ni de 3ª generación. En otras palabras, en esta forma de realización, los grupos funcionales de R₀ a R₇ no están sustituidos.

Son muy especialmente preferentes los compuestos del grupo:

- 5
- (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida;
 - (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida;
 - (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida;
 - (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida;
- 10
- 5-((S)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 - N4-((S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - 5-((R)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 - N4-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-((S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
- 15
- N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N1,N1,N4-trimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1,N4-trimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N1,N1,N4-trimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - 5-(1-((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)(metil)amino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 - 2-((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)(metil)amino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida;
- 20
- N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-N1,N1-dimetilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-N1,N1-dimetilciclohexano-1,4-diamina;
 - amida de ácido N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)cinámico; y
- 25
- amida del ácido N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)cinámico;
 - (R)-N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina
 - (S)-N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiliazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina
 - (R)-N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiliazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina
- 30
- N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina,
- o 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 en un medicamento.

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

Los compuestos de la invención poseen una afinidad para con el receptor opioide μ y el receptor ORL1, por ello son idóneos para el desarrollo de medicamentos.

- 40 Además de al menos un compuesto de la invención, los medicamentos de la invención contienen eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos, así como materiales de tipo vehículo, cargas de relleno, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y pueden administrarse como formas medicamentosas líquidas como soluciones inyectables, gotas o zumos, como formas medicamentosas semisólidas como granulados, tabletas, pastillas, emplastos, cápsulas, emplastos/emplastos pulverizables o aerosoles. La elección de los adyuvantes, etc., y de la cantidad a utilizar de los mismos dependerá de si el medicamento tiene
- 45 que administrarse vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o en los ojos. para la 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
- 50 "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 aplicación 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 aplicarse también en forma "depot" de larga duración vía parenteral, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio, a los medicamentos de la invención se
- 55 pueden incorporar también otros principios activos conocidos de los expertos.

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

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

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

- 10 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 dolor agudo, neuropático o crónico.

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

- 15 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 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, deficiente motilidad intestinal, trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o relajación muscular, como anticonvulsivo o anestésico o bien para la coadministración para el tratamiento junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con ella, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción de los opioides.

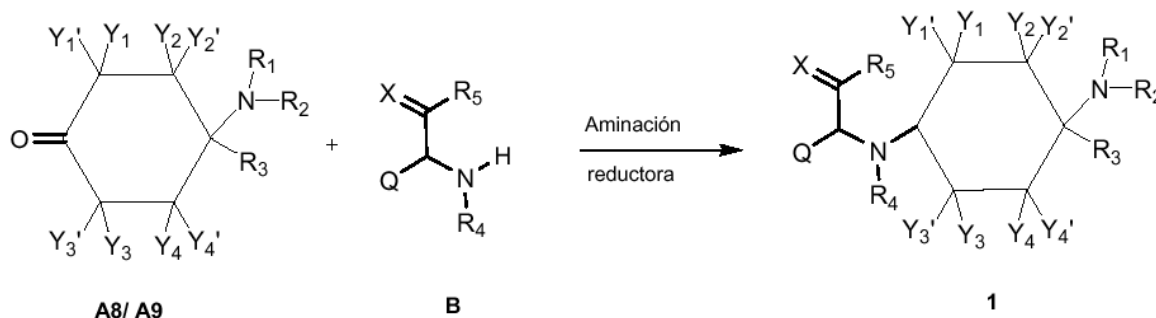
En uno de los usos anteriores puede ser preferente que el compuesto empleado esté presente en forma de diastereómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de los diastereómeros y/o enantiómeros.

- 30 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.

- 35 Otro objeto de la descripción es un procedimiento para la obtención de los compuestos de la invención que se detalla en la descripción y ejemplos siguientes.

Síntesis de compuestos de tipo 1

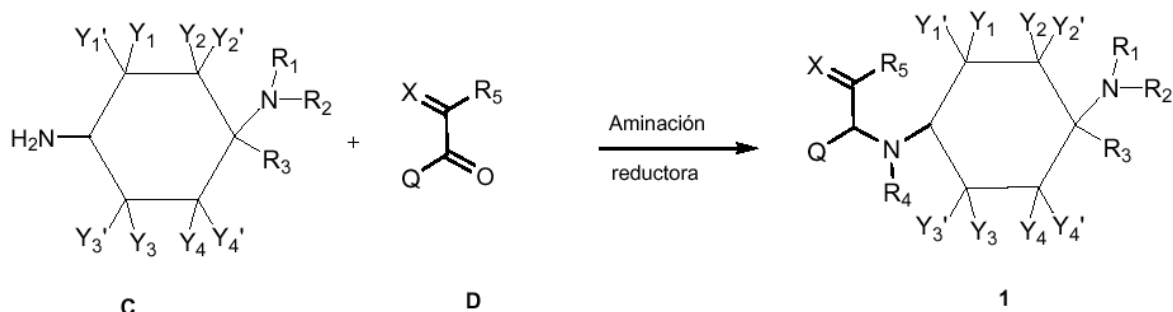
a) Método 1



- 40 Las cetonas de fórmula general A8/A9 pueden convertirse por aminación reductora con las aminas de estructura general B, al menos en un disolvente orgánico, elegido preferentemente entre el grupo formado por dietil éter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, dicloroetano, diclorometano y tolueno, con adición de al menos un

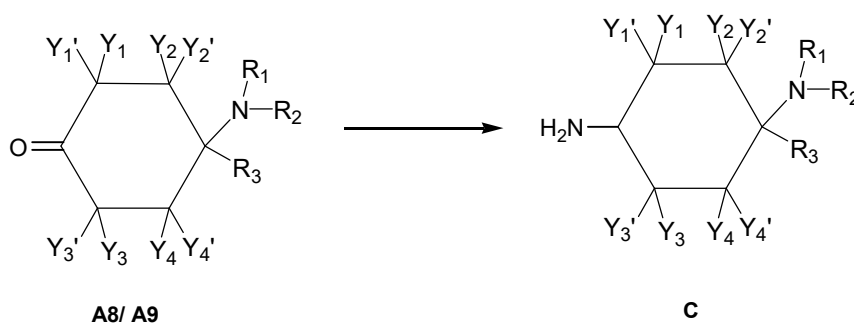
- reductor, preferentemente elegido entre el grupo formado por complejo borano-piridina, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y trietilsilano, eventualmente en presencia de al menos un ácido, preferentemente elegido entre el grupo formado por ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético, a una temperatura preferente de -70°C a 150°C, eventualmente con irradiación de microondas, en los compuestos de fórmula general 1. Eventualmente, los compuestos de fórmula general 1 donde R₄ = H se acetilan, alquilan o sulfonanil; en el caso de los compuestos donde R₄ = H está protegido con un grupo protector, se elimina al menos uno de los grupos protectores y eventualmente se acila, se alquila o se sulfona.

b) Método 2



10

Alternativamente, las aminas de fórmula general C pueden hacerse reaccionar con las aminas de estructura general D para realizar una aminación reductora (ver más arriba) para obtener los compuestos de fórmula general 1.

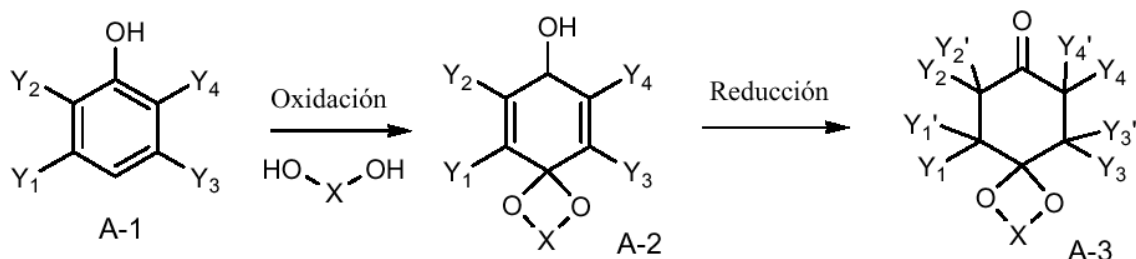


15

Se pueden obtener las aminas de estructura general C a partir de las cetonas de estructura general A8/A9 por métodos conocidos de los expertos, por ejemplo a través de las oximas correspondientes y posterior reducción.

Síntesis del componente cetona A8/A9

a) Derivatización de las posiciones 2,3,5 y/o 6 de los cetales de ciclohexanodiona



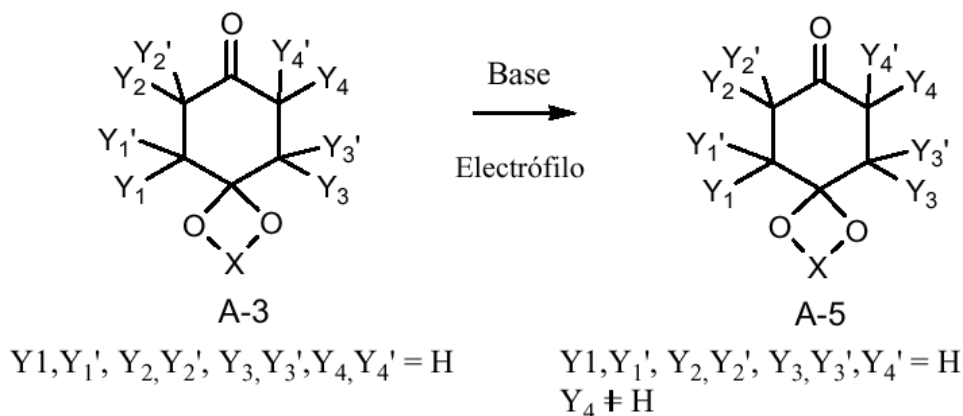
Y₁', Y₂', Y₃', Y₄' = H

20

Los cetales de ciclohexanodiona sustituidos de tipo A-3 pueden sintetizarse por métodos conocidos de los expertos a partir de los compuestos de partida (eductos) conocidos A-1. En la bibliografía técnica se describe la oxidación de fenoles A-1 con reactivos de yodo hipervalentes para obtener los compuestos intermedios

cetales de ciclohexadienona A-2 (Rose y col., Can. J. Chem. 74, 1836, 1996). Se pueden obtener los compuestos de fórmula A-3 a partir de los correspondientes cetales A-2, por métodos que los expertos ya conocen, a saber por reducción en atmósfera de hidrógeno y en presencia de catalizadores metálicos, por ejemplo catalizadores de rodio.

5 b) Derivatización de la posición 2 de cetales de la ciclohexanodiona

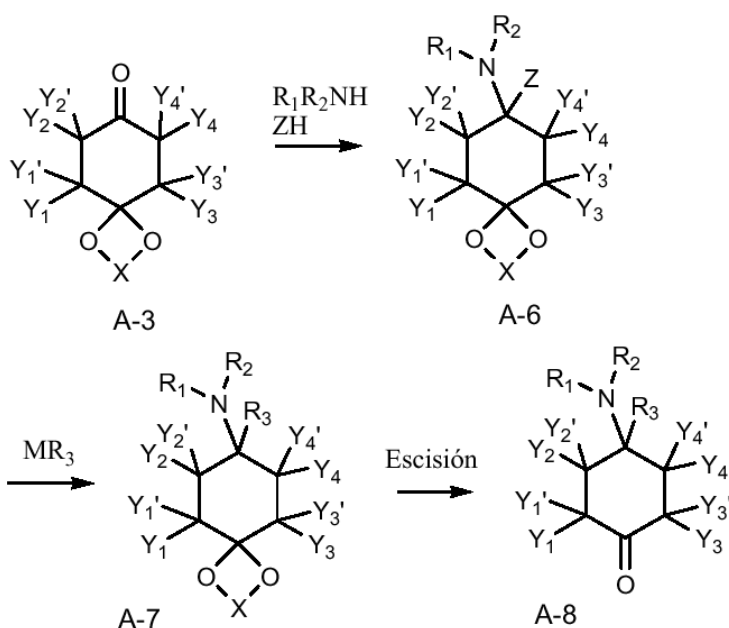


Los cetales de ciclohexanodiona sustituidos en posición α de fórmula general A-5 pueden obtenerse por reacción de los cetales no sustituidos A-3 con una base, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS), hexametildisilazida potásica (KHMDS), hidruro sódico (NaH), hidruro potásico (KH), metanolato sódico (NaOMe), tert-butilato potásico (K-tOBu), bases amínicas por ejemplo dietilamina (HNEt₂), diisopropiletilamina (base de Hünig), piperidina, pirrolidina, prolina, y con los correspondientes electrófilos, por ejemplo del tipo Y₄-X (en el que X = por ejemplo Br, I, O-Tos, OTf, etc. e Y₄ = por ejemplo alquilo, bencilo), en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME), metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), a una temperatura entre -78°C y 150°C. Por lo demás, el anión generado puede hacerse reaccionar con los correspondientes sistemas aceptores de Michael. La introducción de heteroátomos puede realizarse por reacción con compuestos di-azufre (Y₄ = S-alquilo o S-arilo), con los correspondientes reactivos de fluoración electrófilos, por ejemplo Selectfluor™ (Y₄ = F), los correspondientes reactivos de aminación electrófilos, por ejemplo N-alcoxicarbonil- o N-carboxamido-oxaziridinas (Y₄ = NR₂) o los correspondientes reactivos de hidroxilación electrófilos, por ejemplo complejo oxodiperoximolibdeno-(piridina)(hexametilfosforotriamida) (MoOPH) (Y₄ = OH). Las reacciones aldólicas pueden realizarse en medio ácido. Los sustituyentes pueden introducirse además por una reacción de Mannich en condiciones ácidas (ácido canforsulfónico, p-TosOH, etc.).

Las síntesis de los derivados de ciclohexanona de fórmula general A-3 ya son conocidas 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).

c) Síntesis de las aminociclohexanonas

(1) Vía aminonitrilo/triazol



Se pueden sintetizar las estructuras de fórmula A-6 por reacción de las cetonas A-3 con aminas y reactivos ácidos Z-H. Los reactivos Z-H idóneos son por ejemplo ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

- 5 Un método especialmente preferente de obtención de los compuestos de estructura A-6 es la reacción de cetonas con cianuros metálicos y la correspondiente amina en presencia de un ácido, con preferencia en un alcohol, a una temperatura entre -40 y 60°C, con preferencia a temperatura ambiente con cianuros de metales alcalinos en metanol.

- 10 Otro método especialmente preferido de obtención de compuestos de estructura A-6 es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la correspondiente amina aplicando condiciones deshidratantes, con preferencia empleando un separador de agua, a temperatura elevada, en un disolvente inerte o empleando tamices moleculares o bien otro agente deshidratante. De modo similar pueden introducirse estructuras parecidas a la A-6 con grupos benzotriazol o pirazol en lugar del triazol.

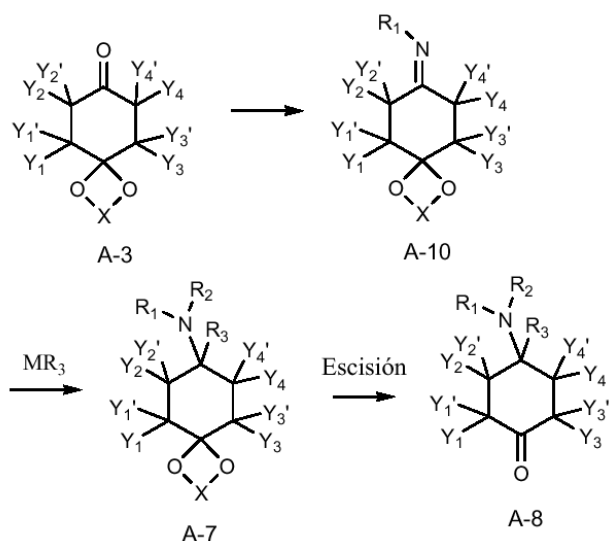
- 15 En general se pueden obtener también los cetales A-7 por sustitución de los grupos salientes idóneos Z de las estructuras de fórmula A-6. Los grupos salientes idóneos preferentes son grupos ciano-1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos salientes idóneos son los grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y -pirazol-1-ilo (Katritzky y col., Synthesis 1989, 66-69).

- 20 Un método especialmente preferido de obtención de los compuestos de estructura A-7 es la reacción de los aminonitrilos A-6 con los compuestos organometálicos correspondientes, con preferencia con compuestos de Grignard, con preferencia en éteres, con preferencia a temperatura ambiente. Los compuestos organometálicos son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos. Otro método especialmente preferido de obtención de compuestos de estructura A-7 es la reacción de los aminotriazoles A-6 con los correspondientes compuestos organometálicos, con preferencia compuestos de Grignard, con preferencia en éteres, con preferencia a temperatura ambiente.

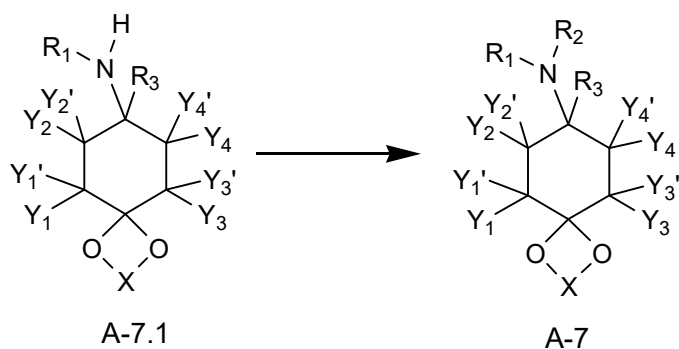
- 25 Los compuestos organometálicos son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la bibliografía técnica.

Los compuestos de fórmula A-8 pueden liberarse de los cetales A-7 correspondientes, o de sus sales, por métodos que los expertos ya conocen por desprotección con ácidos. En tal caso X se elige entre el grupo alquilo, alquilo/alquilideno/alquilideno sustituido con arilo o alquilo (saturado/insaturado).

(2) Vía de la imina

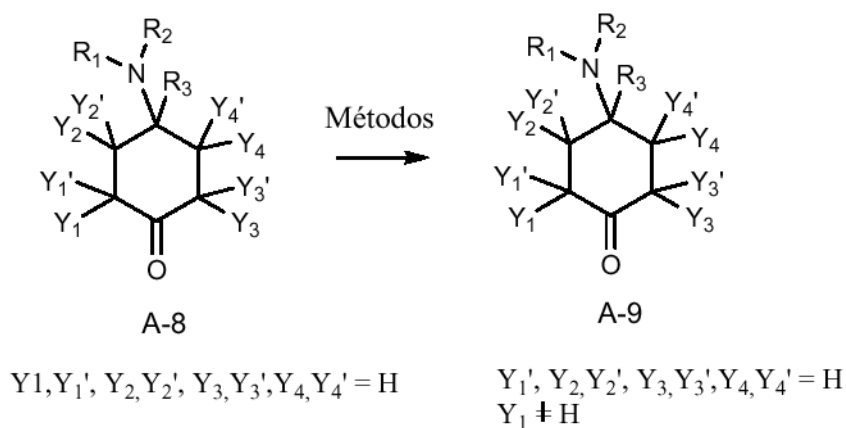


- 5 En la vía de la imina se sintetiza un compuesto cetónico previo A-3, la imina A-16, empleando un nucleófilo MR₃, se convierte en el compuesto A-7 y después en el A-8. Los compuestos requeridos A-16 para llegar a la imina pueden obtenerse por métodos que los expertos ya conocen (Layer, Chem. Rev. 8, 489-510, 1963). Para la adición del compuesto organometálico MR₃ a la imina A-16 se recurre a procedimientos ya conocidos de la bibliografía técnica (por ejemplo Maddox y col., J. Med. Chem. 8, 230-235, 1965; Kudzma y col., J. Med. Chem. 32, 2534-2542, 1989).



- 10 Los aminoacetales A-7.1 con como máximo un sustituyente sobre el átomo de nitrógeno pueden convertirse por procedimientos que los expertos en principio ya conocen, por ejemplo por aminación reductora, en los correspondientes aminoacetales A-7 con uno o dos sustituyentes más (R₂≠H) sobre el átomo de nitrógeno.

d) Derivatización en la posición 2 de las aminociclohexanonas



Las aminociclohexanonas sustituidas de tipo A-9 pueden sintetizarse por métodos que el experto ya conoce a partir de productos de partida ya conocidos A-8.

Método 1

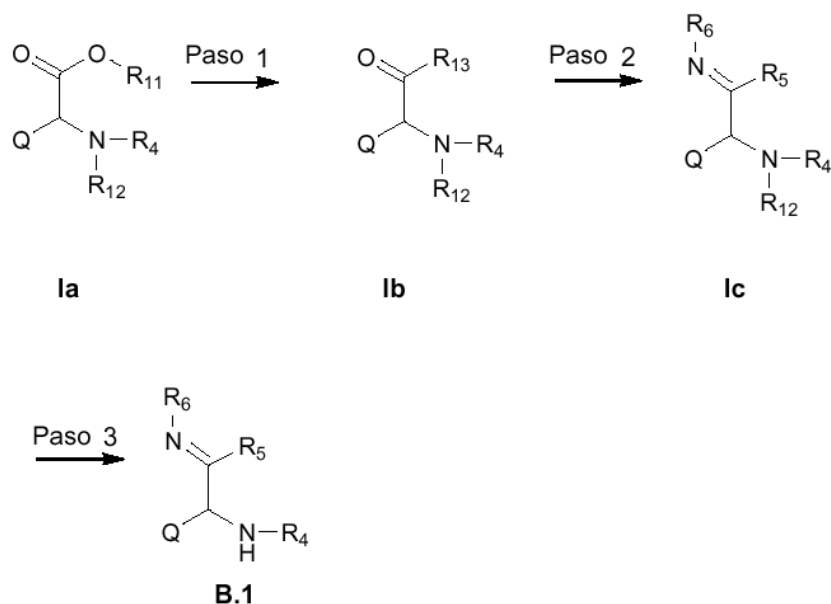
- 5 En la bibliografía técnica se describe la α -arilación de las cetonas A-8 con los correspondientes haluros de arilo, por ejemplo del tipo Y_1 -X (en el que Y_1 = arilo/hetarilo y X = Br, I) con catalizador de paladio en presencia de ligandos de fosfina idóneos, por ejemplo Xantphos (Elliott y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. EN 16, 11, 2929, 2006; Dirat y col., Tetrahedron Lett. EN 47, 8, 1295, 2006).

Método 2

- 10 Los cetales de ciclohexanodiona sustituidos en posición α del tipo A-9 pueden obtenerse por reacción de los cetales no sustituidos A-8 con una base, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS), hexametildisilazida potásica (KHMDS), hidruro sódico (NaH), hidruro potásico (KH), metanolato sódico (NaOMe), tert-butilato potásico (K-tOBu), bases amínicas por ejemplo dietilamina (HNEt₂), diisopropiletilamina (base de Hünig), piperidina, pirrolidina, prolina, y con los correspondientes electrófilos, por ejemplo del tipo Y_4 -X (en el que X = por ejemplo Br, I, O-Tos, OTf, etc.), en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME), metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), a una temperatura entre -78°C y 150°C. Por lo demás, el anión generado puede hacerse reaccionar con los correspondientes sistemas aceptores de Michael. La introducción de heteroátomos puede realizarse por reacción con compuestos di-azufre (Y_4 = S-alquilo o S-arilo), con los correspondientes reactivos de fluoración electrófilos, por ejemplo Selectfluor™ (Y_4 = F), los correspondientes reactivos de aminación electrófilos, por ejemplo N-alcoxicarbonil- o N-carboxamido-oxaziridinas (Y_4 = NR₂) o los correspondientes reactivos de hidroxilación electrófilos por ejemplo el complejo de oxidiperoximolibdeno(piridina)(hexametilfosforotriamida) (MoOPH) (Y_4 = OH). Las reacciones aldólicas pueden realizarse en medio ácido. Los sustituyentes pueden introducirse además por una reacción de Mannich en condiciones ácidas (ácido alcanforsulfónico, p-TosOH, etc.).
- 25

Síntesis de los componentes amina de tipo B

a) Componentes amina B.1 para la síntesis de los compuestos de tipo 1-b

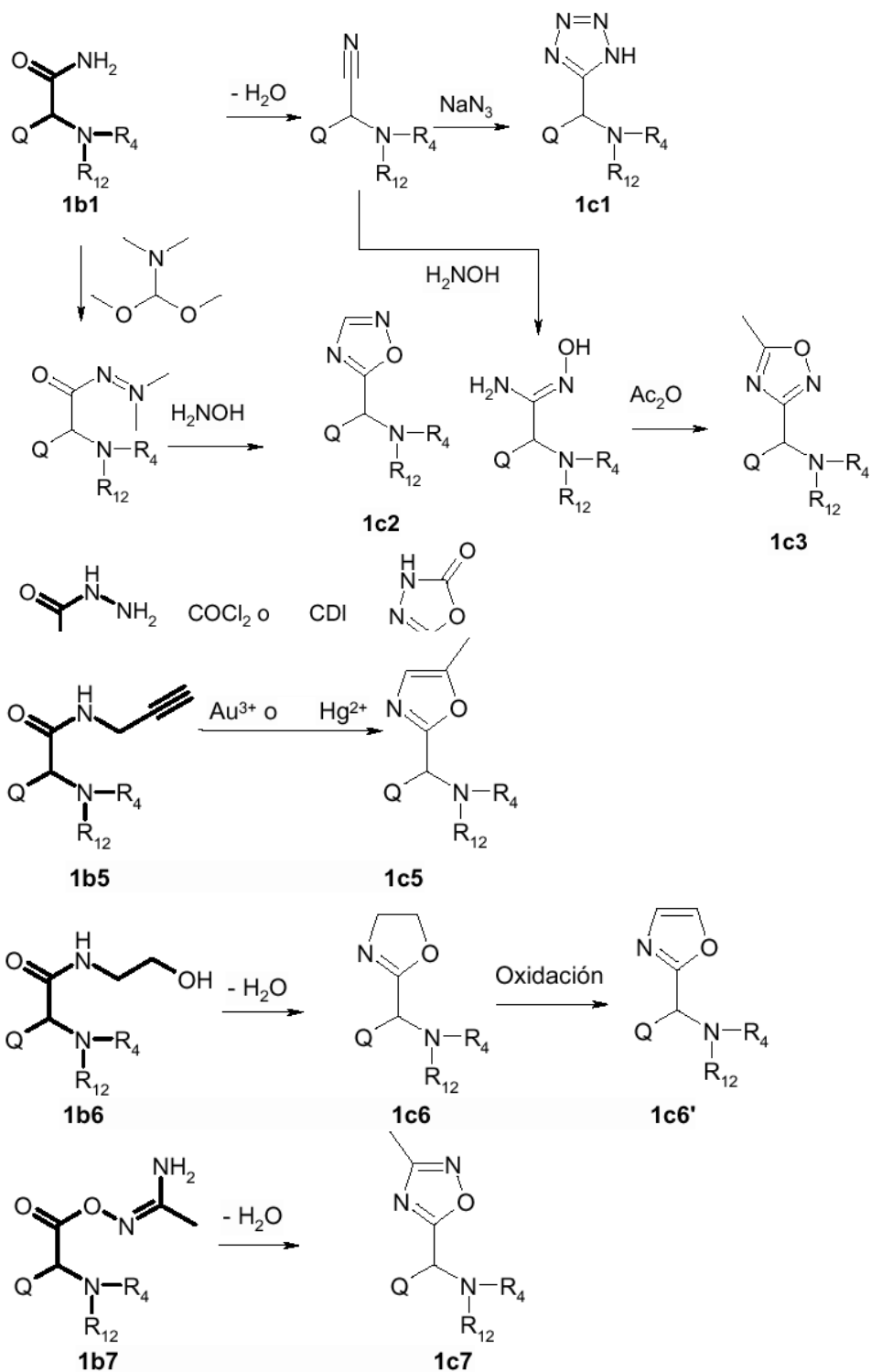


- 30 En el paso 1 se convierten los derivados de ácidos alfa-aminocarboxílicos, productos comerciales o ya conocidos por la bibliografía técnica, de fórmula general Ia, en la que R_{11} es hidrógeno, alquilo, arilo o restos, que se emplean habitualmente para la activación de ácidos carboxílicos (por ejemplo N-succinimidilo o cloruro), y R_{12} son grupos protectores típicos de amina (por ejemplo tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo), en los derivados de ácidos alfa-aminocarboxílicos de fórmula Ib, en la que R_{13} significa por ejemplo los restos siguientes: -NH₂, -NH-NH₂, -NH-CH₂-C≡CH, -NH-CH₂-CH₂-OH, -O-N=C(NH₂)-CH₃.

- En el paso 2, a partir de los compuestos de fórmula general Ib se obtienen los compuestos de fórmula general Ic, convirtiendo los compuestos de fórmula general Ib a través de uno o varios pasos en los heterociclos aromáticos o no aromáticos de fórmula general Ic. Así, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula general Ib donde R_{13} es $-NH_2$, por deshidratación con los reactivos habituales, por ejemplo anhídrido trifluoroacético, se obtienen los nitrilos correspondientes, que por reacción con azidas se convierten en derivados de 1H-tetrazol-5-ilo, por reacción con hidroxilamina y reacción del compuesto intermedio con anhídrido acético se convierten en derivados de 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo o por reacción con un componente C1, por ejemplo con un dimetilacetal de N,N-dimetilformamida y posterior reacción del compuesto intermedio con hidroxilamina se obtienen los derivados de [1,2,4]oxadiazol-5-ilo. A partir de los compuestos de fórmula general Ib donde R_{13} significa $-NH-NH_2$, por reacción con los componentes C1, por ejemplo fosgeno o N,N'-carbonildiimidazol, se obtienen los derivados de 3H-[1,3,4]Oxadiazol-2-ona-5-ilo. A partir de los compuestos de la fórmula general Ib, en la que R_{13} significa $-NH-CH_2-C\equiv CH$, por acción de cantidades catalíticamente suficiente de sales metálicas, por ejemplo sales de oro (III)- o de mercurio (II), se obtienen los derivados de 5-metiloxazol-2-ilo.
- 5
- 10
- 15
- 20
- A partir de compuestos de la fórmula general Ib donde R_{13} significa $NH-CH_2-CH_2-OH$, por deshidratación con los reactivos habituales, por ejemplo el trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre o hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil-trietilamonio (reactivo de Burgess) se obtienen derivados de oxazolin-2-ilo, que por oxidación se convierten en oxazoles. A partir de compuestos de la fórmula general Ib donde R_{13} significa $-O-N=C(NH_2)-CH_3$, se forman por deshidratación en presencia por ejemplo de tamices moleculares, los derivados 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.
- La síntesis de heterociclos por los métodos recién descritos ya es conocida por la bibliografía química (V. Bavetsias y col., J. Med. Chem. 43, 1910-1926, 2000; A. Hamze y col., J. Org. Chem. 68, 7316-7321, 2003; S. Lee y col., Bull. Korean Chem. Soc. 25, 207-212, 2004; A.S.K. Hashmi y col., Org. Lett. 6, 4391-4394, 2004; T. Morwick y col., Org. Lett. 4, 2665-2668, 2002; K. Thompson y col., J. Med. Chem. 41, 3923-3927, 1998).

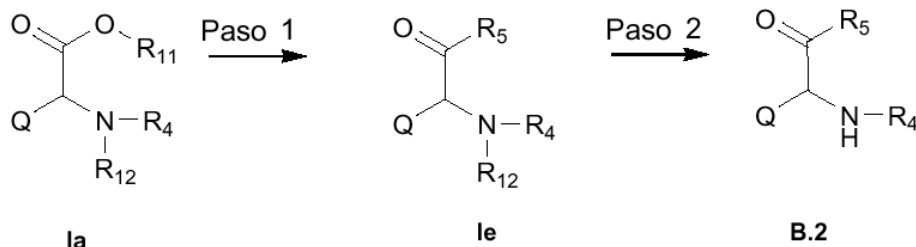
Para explicación del paso 2

25



En el paso 3, a partir de los compuestos de fórmula general 1C se eliminan los grupos protectores por el método habitual, obteniéndose los compuestos de fórmula general B.1.

b) Componentes amina B.2 de la síntesis de compuestos de tipo 1-a



- 5 En el paso 1, a partir de los derivados ácido alfa-aminocarboxílico de fórmula general 1a, ya conocidos por la bibliografía técnica o productos comerciales, donde R₁₁ significa hidrógeno, alquilo, arilo o restos, que normalmente sirven para activar a los ácidos carboxílicos (por ejemplo N-succinimidilo o cloruro), y R₁₂ significa un grupo protector típico de amina (por ejemplo tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo), se obtienen los derivados de ácido alfa-aminocarboxílico de fórmula 1e donde R₅ significa por ejemplo los restos siguientes: -
- 10 NH₂, -NHMe, -NMe₂.

En el paso 2, se eliminan los grupos protectores de los compuestos de la fórmula general 1e por el método habitual, obteniéndose los compuestos de fórmula general B.2.

- En lo que respecta a otros detalles de la síntesis de los compuestos de la invención se remite en su totalidad a los documentos siguientes: WO 2002/090317, WO 2002/90330, WO 2003/008370, WO 2003/008371, WO 2003/080557, WO 2004/043899, WO 2004/043900, WO 2004/043902, WO 2004/043909, WO 2004/043949, WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2005/110970, WO 2005/110971, WO 2005/110973, WO 2005/110974, WO 2005/110975, WO 2005/110976, WO 2005/110977, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/079927, WO 2007/079928, WO 2007/079930, WO 2007/079931, WO 2007/124903, WO 2008/009415 y WO 2008/009416.

20 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.

- 30 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 1 y ejemplo 2

- 35 Paso 1: (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida (diastereómeros polar y apolar)

- 40 Se agita vigorosamente durante 15 min clorhidrato de amida de L-triptófano (1,49 g, 6,3 mmol) con 1,2-dicloroetano (30 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml) e inmediatamente se extrae la fase acuosa con una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo (1:3, 5 x 40 ml). Después de secado con Na₂SO₄ se concentra la fase orgánica. En atmósfera de argón se disuelven la base liberada (1,3 g, 6,3 mmol) y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (1,3 g, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y 1,2-dicloroetano (30 ml). A la solución transparente se le añaden ácido acético glacial (0,37 ml, 6,3 mmol) y Na₂SO₄ (3,2 g). Después de un período de reacción de 15 min se trata la mezcla reaccionante con NaBH(OAc)₃ (2 g, 9 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 d. Para la purificación se trata la mezcla con una disolución

saturada de NaHCO_3 (60 ml) y se agita durante 15 min. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran, formándose un aceite marrón claro. La separación cromatográfica de la mezcla de sustancias a través de gel de sílice 60 (50 g) se realiza con acetato de etilo/metanol (1:1).

- 5 Rendimiento (diastereómero no polar): 25% (631 mg), sólido de color beige.
Rendimiento (diastereómero polar): 298 mg (12%), sólido de color beige.
Paso 2: (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida; diclorhidrato (ejemplo 1, diastereómero apolar).

- 10 Se disuelve el diastereómero apolar del paso 1 (600 mg, 1,4 mmol) en etil metil cetona (1000 ml) y se trata con Me_3SiCl (0,5 ml, 3,7 mmol). Pasada 1 h se filtra con succión un sólido cristalino blanco.

Rendimiento = 340 mg (46%).

Punto de fusión = 181–214°C.

RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 22,1, 23,8, 25,0, 26,2, 38,1, 51,2, 58,0, 67,7, 107,2, 111,3, 118,4, 118,5, 120,9, 124,2, 127,2, 128,8, 129,5, 132,6, 135,9, 169,0.

- 15 (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida; diclorhidrato (ejemplo 2, diastereómero polar)

A una solución del diastereómero polar del paso 1 (280 mg, 0,69 mmol) en etil metil cetona (20 ml) se le añade el Me_3SiCl (0,23 ml, 1,7 mmol). Después de un período de reacción de 1 h se filtra el sólido con succión.

Rendimiento = 326 mg (93%).

- 20 Punto de fusión = 201–210°C.

RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 23,9, 25,4, 26,2, 28,2, 28,3, 37,2, 54,4, 57,6, 67,6, 106,9, 111,3, 118,3, 118,4, 120,9, 124,3, 127,1, 129,1, 129,6, 135,9, 169,1

Ejemplo 3 y ejemplo 4

- 25 Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida Diclorhidrato (diastereómeros polar y apolar)

Se agitan vigorosamente durante 15 min clorhidrato de amida de D,L-triptófano (1,49 g, 6,25 mmol) con 1,2-dicloroetano (30 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y una disolución saturada de NaHCO_3 (40 ml) y se extrae inmediatamente la fase acuosa con una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo (1:3, 5 x 40 ml). Después de secado con Na_2SO_4 se concentra la fase orgánica.

- 30 En atmósfera de argón se disuelven la base liberada (1,03 g, 5,06 mmol) y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (1,09 g, 5,06 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y 1,2-dicloroetano (30 ml). A la solución transparente se le añaden acético glacial (0,291 ml, 5,06 mmol) y Na_2SO_4 (2,53 g). Después de un período de reacción de 15 min se trata la mezcla reaccionante con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,52 g, 7,08 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 d. Para la purificación se trata la mezcla con una disolución saturada de NaHCO_3 (60 ml) y se agita durante 15 min. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran, obteniéndose un aceite marrón claro. La separación cromatográfica de la mezcla de sustancias a través de gel de sílice 60 (150 g) se realiza con acetato de etilo/metanol (1:1).

- 40 Rendimiento (diastereómero apolar): 821 mg (41%), sólido de color beige.

Rendimiento (diastereómero polar): 377 mg (19%), sólido de color beige.

Diclorhidrato de 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida (ejemplo 3, diastereómero apolar)

Se disuelve el diastereómero apolar del paso 1 (870 mg, 2,1 mmol) en etil metil cetona (50 ml) y se trata con Me_3SiCl (0,73 ml, 5,3 mmol). Pasada 1 h se filtra con succión el sólido precipitado.

- 45 Rendimiento = 900 mg (93%), sólido cristalino blanco, de punto de fusión = 227–233°C.

RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 22,1, 23,8, 24,9, 26,2, 38,1, 51,2, 58,0, 67,7, 107,3, 111,3, 118,4, 118,5, 120,9, 124,2, 127,2, 128,8, 129,5, 132,6, 135,9, 169,0.

Diclorhidrato de 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida; (ejemplo 4, diastereómero polar)

A una solución del diastereómero polar del paso 1 (360 mg, 0,89 mmol) en etil metil cetona (250 ml) se le añade el Me_3SiCl (0,3 ml, 2,2 mmol). Después de un período de reacción de 1 h se filtra con succión el sólido precipitado.

Rendimiento: 444 mg (100%), de punto de fusión = 201-210°C.

- 5 RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm) = 24,0, 25,4, 26,2, 28,2, 28,3, 37,2, 54,3, 57,6, 67,6, 107,0, 111,3, 118,3, 118,4, 120,9, 124,3, 127,1, 129,1, 129,6, 129,7, 135,9, 169,1

Ejemplo 5 y ejemplo 6

Paso 1: (S)-1-(dimetilamino)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo

- 10 En atmósfera de argón se disuelve 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). A la solución transparente se le añade la dimetilamina (2M en THF, 4,6 ml, 9,2 mmol). Inmediatamente después de la adición se forma un precipitado blanco. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Para la purificación se ajusta la mezcla a pH 1 con HCl 2N. Se extrae la mezcla acuosa con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, lavan con una disolución saturada de bicarbonato sódico (1 x 40 ml) y después del secado con NaSO_4 se concentran.
- 15 Se emplea el producto en bruto sin más purificación para la reacción siguiente. Rendimiento :1,6 g (95%).

Paso 2: (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida

- 20 Al (S)-1-(dimetilamino)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (1,88 g, 5,14 mmol) en metanol abs. (60 ml) se le añade un catalizador de paladio (Pd al 5% sobre C, 800 mg) y se hidrogena a t.amb. durante 2 h (presión de hidrógeno = 3 bar). Se separa el catalizador por filtración sobre una frita, provista de una capa de Celite de 1 cm de altura. Se lava la frita a fondo con metanol (400 ml). Se destila el disolvente con vacío.

Rendimiento = 1 g (84%)

Paso 3: (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida (diastereómeros polar y apolar)

- 25 En atmósfera de argón se disuelve 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (1,1 g, 5,41 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (30 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) y se añaden (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanamida (1 g, 4,3 mmol), ácido acético (0,31 ml, 5,41 mmol) y Na_2SO_4 (2,7 g). Se agita a t.amb. durante 15 min, se añade triacetoxiborhidruro sódico (1,65 g, 7,57 mmol) y se agita durante 48 horas. Para la purificación se trata la mezcla con una disolución saturada de NaHCO_3 (60 ml) y se agita durante 15 min. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran,
- 30 obteniéndose un aceite marrón claro. Se realiza la separación cromatográfica de la mezcla de sustancias a través de gel de sílice 60 (100 g) con acetato de etilo/metanol (1:1).

Rendimiento (diastereómero apolar): 250 mg (11%), sólido de color beige.

Rendimiento (diastereómero polar): 430 mg (18%), sólido de color beige.

- 35 Paso 4: diclorhidrato de (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida (ejemplo 5, diastereómero apolar)

Se disuelve (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida (240 mg, 0,55 mmol, diastereómero apolar del paso 3), en etil metil cetona (10 ml) y se trata con Me_3SiCl (0,18 ml, 1,39 mmol). Después de 1 h se filtra con succión el sólido cristalino blanco.

Rendimiento = 160 mg (54%), de punto de fusión = 189-204°C.

- 40 RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO-D_6): δ (ppm) = 22,7, 24,0, 24,8, 25,0, 26,5, 35,4, 36,3, 38,8, 51,5, 55,1, 67,7, 106,6, 111,5, 118,1, 118,5, 121,2, 124,5, 127,0, 128,8, 128,9, 129,4, 132,7, 135,9, 167,6.

Diclorhidrato de (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida (ejemplo 6, diastereómero polar)

- 45 A una solución de (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida (420 mg, 0,9 mmol, diastereómero polar del paso 3), en etil metil cetona (10 ml) se le añade el Me_3SiCl (0,3 ml, 2,4 mmol). Después de un período de reacción de 1 h se filtra el sólido con succión.

Rendimiento = 460 mg (93%).

Punto de fusión = 199-212°C.

RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 24,5, 25,2, 26,6, 28,3, 28,6, 35,3, 36,1, 37,2, 54,4, 54,5, 67,5, 106,3, 111,5, 117,9, 118,5, 121,1, 124,6, 127,0, 129,1, 129,5, 129,6, 135,9, 167,6.

Ejemplo 7 y ejemplo 8

Paso 1: (S)-3-(1H-indol-3-il)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo

- 5 En atmósfera de argón se disuelve 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,5 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A esta solución transparente se le añade metilamina (2M en THF, 3,4 ml, 6,88 mmol). Inmediatamente después de la adición se forma un precipitado blanco. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Para la purificación se ajusta la mezcla a pH 1 con HCl 2N. Se extrae la mezcla acuosa con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, lavan con una disolución saturada de bicarbonato sódico (1 x 40 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se emplea el producto en bruto sin más purificación para la reacción siguiente. Rendimiento = 1,19 g (100%).

Paso 2: (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida

- 15 Se trata (S)-3-(1H-indol-3-il)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (187 mg, 0,5 mmol) en metanol abs. (30 ml) con un catalizador de paladio (Pd al 5% sobre C, 80 mg) y se hidrogena a t.amb. durante 2 h (presión de hidrógeno = 3 bar). Se separa el catalizador por filtración a través de una frita provista de una capa de Celite de 1 cm de altura. Se lava la frita a fondo con metanol (200 ml). Se destila el disolvente con vacío.

Rendimiento = 108 mg (99%).

- 20 Paso 3: (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida (diastereómeros polar y apolar)

- 25 En atmósfera de argón se disuelve 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (781 mg, 3,6 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (20 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) y se trata con (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida (790 mg, 3,6 mmol), ácido acético (0,2 ml, 3,6 mmol) y Na₂SO₄ (1,8 g). Se agita a t.amb. durante 15 min y después se trata con triacetoxiborhidruro sódico (1,1 g, 5,04 mmol). Después de agitar a t.amb. durante 48 h no se detecta por cromatografía de capa fina la presencia de ningún compuesto de partida. Para la purificación se trata la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ (60 ml) y se agita durante 15 min. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran, obteniéndose un aceite marrón claro. La separación cromatográfica de la mezcla de sustancias a través de gel de sílice 60 (100 g) se realiza con acetato de etilo/metanol (1:1).

- 30 Rendimiento (diastereómero apolar): 500 mg (33%), sólido de color beige.
Rendimiento (diastereómero polar): 217 mg (14%), sólido de color beige.

Diclorhidrato de ((S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida (ejemplo 7, diastereómero apolar)

- 35 Se disuelve (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida (480 mg, 1,15 mmol, diastereómero apolar del paso 3) en etil metil cetona (50 ml) y se trata con Me₃SiCl (0,39 ml, 2,8 mmol). Después de 1 h se filtra el sólido con succión.
Rendimiento = 570 mg (96%), sólido blanco cristalino.

- 40 Punto de fusión = 238–240°C.
RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 22,2, 24,0, 24,7, 25,5, 26,1, 38,1, 51,0, 58,6, 67,8, 107,4, 111,4, 118,4, 118,5, 121,0, 124,0, 127,1, 128,9, 129,5, 132,6, 135,9, 167,5

Diclorhidrato de ((S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida (ejemplo 8, diastereómero polar)

- 45 A una solución de (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida (210 mg, 0,5 mmol, diastereómero polar del paso 3) en etil metil cetona (20 ml) se le añade Me₃SiCl (0,17 ml, 1,26 mmol). Después de un período de reacción de 1 h se filtra el sólido con succión.

Rendimiento = 240 mg (97%).

Punto de fusión = 199–212°C.

RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 24,1, 25,3, 25,6, 26,3, 28,2, 28,2, 37,2, 54,1, 57,8, 67,6, 107,0, 111,4, 118,2, 118,4, 120,9, 124,2, 127,0, 129,1, 129,6, 129,8, 135,9, 167,6.

Ejemplo 9 y ejemplo 10

Paso 1: (S)-1-hidrazinil-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo

5 Se trata una solución de ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propiónico (5,00 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (2,91 g, 18 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminado el desprendimiento de gas se añade por goteo una solución 1 M de hidrazina en tetrahidrofurano (75 ml, 75 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtra el sólido precipitado y se seca.

Rendimiento = 1,57 g (30%), sólido blanco.

Punto de fusión = 204–208°C.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 2,80 (d, 1H, J = 9,4, 14,4 Hz); 3,04 (d, 1H, J = 14,7, 4,9 Hz); 4,21 (d, 2H, J = 3,0 Hz); 4,23–4,28 (m, 1H); 4,93 (d, 2H, J = 1,9 Hz); 6,97 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 7,06 (dt, 1H, J = 7,0, 1,1 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,23–7,37 (m, 6H); 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 9,24 (t, 1H, J = 3,3 Hz); 10,79 (s, 1H).

15 RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 28,0; 54,1; 65,2; 110,0; 111,2; 118,2; 118,4; 120,8; 123,7; 126,7; 127,2; 127,4; 127,6; 128,2; 136,0; 137,0; 155,6; 171,0.

Paso 2: (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato de bencilo

20 Se trata una solución de (S)-1-hidrazinil-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (1,57 g, 4,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (220 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (848 mg, 5,23 mmol) y trietilamina (529 mg, 725 µl, 5,23 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo (3,20 g) por cromatografía flash (200 g, 20 × 5,7 cm) con cloroformo metanol (95:5).

Rendimiento = 1,41 g (85%), sólido blanco.

Punto de fusión = 82–87°C.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 3,12 (dd, 1H, J = 14,5, 8,4 Hz); 3,22 (dd, 1H, J = 14,6, 6,9 Hz); 4,73 (q, 1H, J = 8,1 Hz); 5,00 (s, 2H); 6,96 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 7,08 (dt, 1H, J = 7,1, 0,9 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,23–7,37 (m, 6H); 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 10,85 (s, 1H); 12,16 (ancha s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 27,1; 48,9; 65,5; 109,0; 111,4; 117,9; 118,4; 120,9; 123,8; 127,0; 127,6; 127,7; 128,3; 136,0; 136,7; 154,7; 155,6; 156,4.

Paso 3: (S)-5-(1-amino-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

30 Se trata una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato de bencilo (1,41 g, 3,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) con paladio al 10% sobre carbono activado (160 mg) y se hidrogena a temperatura ambiente con una presión de 3 bar durante 24 h. Se añade otra porción de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado (160 mg) y se hidrogena la mezcla a 40°C y 3 bar de presión durante 24 h más. Se separa el catalizador por filtración, se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo (1,24 g) por cromatografía flash (100 g, 20 × 4,0 cm) con cloroformo/metanol (95:5).

Rendimiento = 536 mg (59%), sólido blanco.

Punto de fusión = 79–85°C.

40 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 3,01 (dd, 1H, J = 14,3, 6,6 Hz); 3,09 (dd, 1H, J = 14,2, 7,5 Hz); 3,96 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 6,96 (dt, 1H, J = 7,0, 1,0 Hz); 7,05 (dt, 1H, J = 8,1, 1,0 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 10,85 (s, 1H). RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 30,4; 49,5; 109,6; 111,4; 117,9; 118,3; 120,8; 123,6; 127,2; 136,0; 155,0; 159,6.

Clorhidrato (1:1) de 5-((S)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 9, diastereómero apolar) y 5-((S)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 10, diastereómero polar)

45 Se trata una solución de (S)-5-(1-amino-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (485 mg, 1,98 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (430 mg, 1,98 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) con sulfato sódico (1,00 g) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después de añadir ácido acético (297 mg, 283 µl, 4,95 mmol) se añade triacetoxiborhidruro sódico (633 mg, 2,97 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con una disolución 1 M de carbonato potásico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 × 50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (780 mg) por cromatografía flash (38 g, 20 × 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1) y 1% de trietilamina.

Rendimiento (ejemplo 10, diastereómero polar): 158 mg (18%), sólido blanco.

Punto de fusión = 115–121°C.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,45–1,70 (m, 3H); 1,75–1,90 (m, 2H); 1,90 (s, 6H); 2,40–2,48 (m, 3H); 2,50–2,56 (m, 2H); 2,98–3,03 (m, 2H); 3,84 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,91–6,96 (m, 1H); 7,01–7,06 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,27–7,41 (m, 6H); 10,8 (s, 1H).

- 5 RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 28,1; 28,9; 29,4; 30,5; 30,7; 38,0; 53,6; 54,8; 60,7; 109,5; 111,4; 117,7; 118,3; 120,8; 123,4; 126,1; 127,0; 127,5; 127,7; 136,0; 136,9; 154,9; 158,1.

$[\alpha]_{\text{D}24} = -7,1$ (c = 1,0, MeOH)

Se purifica de nuevo la fracción del diastereómero apolar con cloroformo/metanol (5:1). Se obtiene el clorhidrato.

- 10 Rendimiento (ejemplo 9, diastereómero no polar): 426 mg (45%), sólido blanco.

Punto de fusión = 152–161°C.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,50–2,00 (m, 5H); 2,10–2,45 (ancha s, 10H); 2,50–2,70 (ancha s, 1H); 3,05–3,20 (m, 2H); 3,88 (ancha s, 1H); 6,95–7,02 (m, 1H); 7,03–7,10 (m, 1H); 7,17 (ancha s, 1H); 7,31–7,36 (m, 1H); 7,50 (ancha d, 4H, J = 7,7 Hz); 7,63 (ancha s, 2H); 9,80–10,20 (ancha s, 1H); 10,89 (s, 1H); 12,00 (s, 1H).

- 15 RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 25,4; 27,7; 28,8; 37,1; 47,8; 53,4; 54,8; 109,5; 117,8; 118,4; 120,8; 123,7; 128,5 (muy ancha); 136,0; 154,8; 157,8.

$[\alpha]_{\text{D}24} = -12,3$ (c 1,0, MeOH)

Ejemplo 11

Paso 1: N'-hidroxiacetimida-amida

- 20 Se trata una solución de hidroxilamina al 50% en agua (3,7 ml, 56 mmol) con acetonitrilo (30 ml) y se agita a 90°C durante 24 h. Se enfría la solución reaccionante a 4°C, con lo cual el producto cristaliza, se filtra y se seca con vacío.

Rendimiento = 2,66 g (64%), agujas blancas.

Punto de fusión = 137°C.

- 25 RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,83 (s, 3H), 4,53 (ancha s, 3H).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 16,9; 151,1.

Paso 2: (S)-1-(1-aminoetilidenoaminoxi)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

- 30 Se trata a -10°C una solución de N'-hidroxiacetimida-amida (500 mg, 6,74 mmol) y ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propiónico (1,7 g, 5,6 mmol) en diclorometano/N,N-dimetilformamida (30 ml, 9:1) con 1-hidroxibenzotriazol hidratado (910 mg, 6,74 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1,39 g, 6,74 mmol) y se agita a esta temperatura durante 20 min. Después se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se recoge el residuo en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de bicarbonato sódico (2 x 30 ml), agua (30 ml) y una disolución de cloruro amónico (2 x 30 ml) y se seca con sulfato magnésico.

- 35 Rendimiento = 849 mg (42%), sólido incoloro.

Punto de fusión = 75–78°C.

- 40 RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,33 (s, 9H), 1,76 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 14,5, 9,1 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 6,36 (ancha s, 2H), 6,98 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,84 (s, 1H).

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 16,4; 27,7; 28,7; 54,6; 79,5; 110,2; 112,0; 118,9; 119,3; 121,8; 124,1; 127,6; 136,5; 156,3; 157,6; 170,5.

Paso 3: (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de tert-butilo

- 45 A una solución de (S)-1-(1-aminoetilidenoaminoxi)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (1,37 g, 4,0 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añaden tamices moleculares de 4 Å (500 mg) y en un recipiente de Teflón de presión se agita a 120°C durante 16 h. Se separan los tamices moleculares por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (200 g, 20 x 3,6 cm) con cloroformo/metanol/trietilamina (10:0,2:0,01).

Rendimiento = 879 mg (63%), sólido incoloro.

- 50 Punto de fusión = 45°C.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,33 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,22 (dd, J = 14,6, 8,4 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 4,99 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,87 (s, 1H).

Paso 4: (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanoamina

- 5 A una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de tert-butilo (879 mg, 2,6 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añade ácido trifluoroacético (3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento = 940 mg (100%), aceite marrón.

- 10 RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 2,30 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 14,6, 8,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 15,1, 5,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,01 (s, 3H), 11,05 (s, 1H).

- 15 Para obtener la base libre se disuelve el trifluoroacetato en diclorometano (30 ml) y se lava con una disolución saturada de carbonato potásico (3 x 20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío.

Rendimiento = 640 mg (100%).

N4-((S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 11, mezcla de diastereómeros)

- 20 Se trata una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanoamina (180 mg, 0,74 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (161 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) con sulfato sódico (500 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade ácido acético (111 mg, 1,85 mmol) y después triacetoxiborhidruro sódico (235 mg, 1,11 mmol) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h. Se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con una disolución 1 M de carbonato potásico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (80 g, 20 x 1,6 cm) con cloroformo/metanol/trietilamina (10:0,2:0,1 \rightarrow 10:0,5:0,1). El producto se obtiene en forma de clorhidrato, por ello el residuo se disuelve en acetato de etilo (30 ml) y se lava con una disolución saturada de carbonato potásico (40 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 40 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico.

- 30 Rendimiento (mezcla de diastereómeros, aprox. 2:1): 195 mg (59%), sólido incoloro.

Punto de fusión = 47–52°C.

- 35 RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm) = 1,29–1,64 (m, 9H), 1,87 (s, 2H), 1,88 (s, 4H), 2,24 (s, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,35 (d, J = 8,4 Hz, 0,33H), 2,42 (d, J = 12,4 Hz, 0,67H), 3,12 (d, J = 7,4 Hz, 0,67H), 3,22 (d, J = 6,2 Hz, 1,33H), 4,27 (q, J = 7,5 Hz, 0,33H), 4,38 (q, J = 7,5 Hz, 0,67H), 6,92 (t, J = 6,9 Hz, 0,33H), 6,94–6,99 (m, 0,67H), 6,99–7,03 (m, 0,33H), 7,04–7,08 (m, 1H), 7,13–7,25 (m, 3H), 7,25–7,39 (m, 3,33H), 7,43 (d, J = 7,85 Hz, 1,33H), 10,77 (s, 0,33H), 10,83 (s, 0,67H).

- 40 RMN- C^{13} (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 11,1; 24,4; 25,3; 26,8; 28,0; 28,3; 29,4; 30,2; 30,4; 30,5; 30,7; 37,4; 38,0; 53,0; 53,2; 53,3; 53,8; 58,6; 60,7; 109,3; 109,4; 111,3; 111,4; 117,8; 117,9; 118,3; 118,3; 120,8; 120,9; 123,4; 123,5; 126,1; 126,7; 126,9; 127,0; 127,0; 127,2; 127,5; 127,6; 128,1; 128,8; 135,9; 136,0; 138,7; 166,3; 181,3; 181,4.

Ejemplo 12 y ejemplo 13

Paso 1: (R)-1-hidrazinil-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo

- 45 Se trata una solución de ácido (R)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propiónico (6,76 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (3,89 g, 24 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez terminado el desprendimiento de gas se añade por goteo una solución 1 M de hidrazina en tetrahidrofurano (100 ml, 100 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtra el sólido precipitado.

Rendimiento = 2,42 g (34%), sólido blanco.

Punto de fusión = 205–210°C.

- 50 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 2,91 (dd, 1H, J = 14,2, 9,2 Hz); 3,04 (dd, 1H, J = 14,4, 5,5 Hz); 4,20–4,27 (m, 1H); 4,93 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,97 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,05 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,24–7,40 (m, 6H); 7,61 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 9,22 (s, 1H); 10,79 (s, 1H). 3H debajo de la señal ancha de 3,5–5,0 ppm.

Paso 2: (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato de bencilo

Se trata una solución de (R)-1-hidrazinil-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (2,42 g, 6,86 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (1,31 g, 8,08 mmol) y trietilamina (817 mg, 1,12 ml, 8,08 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentra la mezcla reaccionante se concentra con vacío y se purifica el residuo (4,50 g) por cromatografía flash (100 g, 20 × 4,0 cm) con cloroformo/metanol (9:1).

5

Rendimiento = 2,30 g (88%), sólido blanco.

Punto de fusión = 81–88°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 3,13 (dd, 1H, J = 14,5, 8,3 Hz); 3,23 (dd, 1H, J = 14,5, 6,9 Hz); 4,73 (q, 1H, J = 8,2 Hz); 5,00 (s, 2H); 6,98 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,07 (dt, 1H, J = 7,5, 1,0 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,25–7,40 (m, 6H); 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,05 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 10,88 (s, 1H); 12,18 (ancha s, 1H).

10

RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 27,1; 48,9; 65,5; 109,0; 111,4; 117,9; 118,4; 120,9; 123,8; 127,0; 127,6; 127,7; 128,3; 136,0; 136,7; 154,7; 155,5; 156,4.

Paso 3: (R)-5-(1-amino-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se trata una solución de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato de bencilo (2,00 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) con hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado (230 mg) y se hidrogena a 40°C con 3 bar de presión de hidrógeno durante 5 h. Se añade más catalizador (200 mg) y se hidrogena a 40°C con 6 bares de presión de hidrógeno durante 18 h más. Se añade metanol (50 ml) y se hidrogena a 40°C con 6 bar de presión de hidrógeno durante 24 h más. Se separa el catalizador por filtración, se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo (1,43 g) por cromatografía flash (100 g, 20 × 4,0 cm) con cloroformo/metanol (9:1).

15

20

Rendimiento = 684 mg (53%), sólido amarillento.

Punto de fusión = 66–80°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 3,01 (dd, 1H, J = 14,5, 6,5 Hz); 3,09 (dd, 1H, J = 14,3, 7,4 Hz); 3,97 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 6,96 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,0, 1,0 Hz); 7,06 (ddd, 1H, J = 8,1, 7,0, 1,2 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,33 (td, 1H, J = 8,1, 0,9 Hz); 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 10,84 (s, 1H). No se consigue identificar a tres protones intercambiables. RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 30,4; 49,5; 109,6; 111,4; 118,0; 118,3; 120,8; 123,6; 127,2; 136,0; 155,0; 159,6.

25

5-((R)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (ejemplo 12, diastereómero apolar) y (ejemplo 13, diastereómero polar)

A una solución de (R)-5-(1-amino-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (673 mg, 2,75 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (597 mg, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añade sulfato sódico (1,00 g) y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se añade ácido acético (412 mg, 393 μl, 6,87 mmol) y después triacetoxiborhidruro sódico (878 mg, 4,12 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se evapora el disolvente con vacío, se trata el residuo con una disolución 1 M de carbonato potásico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 × 30 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,15 g) por cromatografía flash (100 g, 20 × 4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1) y 1% de trietilamina.

30

35

Se purifica de nuevo el producto apolar resultante (635 mg) por cromatografía flash (38 g, 20 × 2,5 cm) con cloroformo/metanol (5:1). Se recoge la sustancia aislada (571 mg) en una disolución 1 M de carbonato potásico (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (6 × 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.

40

Rendimiento (ejemplo 12, diastereómero no polar): 423 mg (35%), espuma blanca.

Punto de fusión = 110–113°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 1,30–1,65 (m, 6H); 1,89 (s, 6H); 2,11 (ancha s, 1H); 2,38–2,48 (m, 2H); 3,07–3,12 (m, 2H); 3,94 (ancha s, 1H); 6,97 (dd, 1H, J = 7,9, 7,1, 1,1 Hz); 7,02–7,09 (m, 1H); 7,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,18–7,36 (m, 6H); 7,47 (s, 1H, J = 7,8 Hz); 10,85 (s, 1H); 11,90 (ancha s, 1H). RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 20,7; 26,8; 28,3; 29,1; 30,1; 31,1; 53,4; 109,6; 111,4; 117,8; 118,4; 120,9; 123,6; 126,9; 127,1; 127,3; 136,0; 154,9; 158,2. [α]_D²⁴ = + 9,5 (c = 1,0, MeOH).

45

Se recoge el producto polar resultante (183 mg (15%)) en una disolución 1 M de carbonato potásico (10 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (6 × 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.

50

Rendimiento (ejemplo 13, diastereómero polar): 98 mg (8%), sólido blanco.

Punto de fusión = 90–105°C.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,80–1,00 (m, 2H); 1,40–1,82 (m, 6H); 1,88 (s, 6H); 2,40–2,47 (m, 2H); 2,98 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 3,82 (ancha s, 1H); 6,93 (ddd, 1H, J = 7,9, 7,1, 1,0 Hz); 6,95–7,06 (m, 2H); 7,21–7,41 (m, 7H); 10,78 (s, 1H), 11,95 (ancha s, 1H).

5 RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 20,7; 28,1; 28,9; 29,4; 30,5; 37,9; 53,5; 109,5; 111,4; 117,7; 118,3; 120,8; 123,4; 126,5; 127,0; 127,7; 127,9; 136,0; 154,9; 158,1.

[α]_D²⁴ = + 4,4 (c = 1,0, MeOH).

Ejemplo 14 y ejemplo 15

Paso 1: (R)-1-(1-aminoetilidenoaminoxi)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

10 De modo similar al ejemplo 11 (paso 2) se hace reaccionar N'-hidroxiacetimida-amida (400 mg, 5,39 mmol, obtención: véase paso 1 del ej. 11) y ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propiónico (1,36 g, 4,48 mmol).

Rendimiento = 1,91 g (98%).

Punto de fusión = 70–75°C.

15 RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,33 (s, 9H), 1,76 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 14,2, 9,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 14,5, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 6,37 (ancha s, 2H), 6,98 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,84 (s, 1H).

Paso 2: (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de tert-butilo

20 A una solución de (R)-1-(1-aminoetilidenoaminoxi)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (1,91 g, 5,3 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añaden tamices moleculares de 4 Å (1 g) y en un matraz de Teflón resistente a la presión se agita a 120°C durante 48 h. Se separan los tamices moleculares por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (200 g, 20 x 3,6 cm) con cloroformo/metanol/trietilamina (10:0,2:0,01).

Rendimiento = 1,81 g (100%).

25 Paso 3: (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanoamina

30 Se trata una solución de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de tert-butilo en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (6 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (30 ml) y se lava con una disolución saturada de carbonato potásico (3 x 20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (200 g, 20 x 3,6 cm) con cloroformo/metanol/trietilamina (10:0,2:0,1).

Rendimiento = 727 mg (100%), aceite parduzco.

35 RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,27 (s, 5H), 3,13 (dd, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 10,84 (s, 1H).

N4-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 14, diastereómero apolar) y (ejemplo 15, diastereómero polar)

40 Se trata una solución de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanoamina (400 mg, 1,65 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (358,7 g, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) con sulfato sódico (1,1 g) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade ácido acético (248 mg, 4,1 mmol) y después triacetoxiborhidruro sódico (524 mg, 2,47 mmol) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con una disolución 1 M de carbonato potásico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (400 g, 20 x 5,6 cm)

45 con acetato de etilo/isopropanol/trietilamina (10:0,3:0,01→5:1:0,1).

Rendimiento (ejemplo 14, diastereómero no polar): 315 mg (43%), sólido incoloro.

Punto de fusión = 52–54°C.

50 RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-D6) δ (ppm) = 1,39 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 11,0, 2H), 1,58 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,89 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,36 (dd, J = 9,2, 5,0 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 7,9, 7,0, 1,0, Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,1 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,25–7,34 (m, 5H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,81 (s, 1H).

RMN-C¹³ (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,0; 26,8; 28,3; 30,4; 37,4; 53,1; 53,2; 58,6; 109,4; 111,3; 117,8; 118,3; 120,8; 123,5; 126,1; 126,6; 127,1; 127,2; 136,0; 138,8; 166,0; 181,4.

Rendimiento (ejemplo 15, diastereómero polar): 98 mg (13%), sólido incoloro.

Punto de fusión = 62–64°C.

- 5 RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,90 (q, J = 9,8 Hz, 3H), 1,53 (m, 3H), 1,80 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,92 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,32–2,47 (m, 2H), 3,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 6,8, 4,1 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,22–7,43 (m, 7H), 10,77 (s, 1H).

RMN-C¹³ (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,0; 28,0; 29,3; 30,2; 30,4; 30,5; 37,9; 53,2; 53,7; 54,8; 109,3; 111,3; 117,8; 118,3; 120,8; 123,4; 126,3; 126,9; 127,4; 127,6; 127,8; 135,9; 166,3; 181,3.

10 Ejemplo 16 y ejemplo 17

Paso 1: (S)-2-(1H-indol-3-il)-3-oxo-3-(prop-2-inilamino)propilcarbamato de tert-butilo

Se trata a temperatura ambiente una solución de ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(1H-indol-3-il)propiónico (1,0 g, 3,3 mmol) en THF (7 ml) con carbonildiimidazol en porciones (535 mg, 3,3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se le añade por goteo propargilamina (270 mg, 5,0 mmol).

- 15 Pasada 1 h a temperatura ambiente se diluye con dietil éter (80 ml), se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se recrystaliza el residuo en dietil éter.

Rendimiento = 890 mg (79%), sólido blanco.

- 20 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,42 (9 H, s); 2,14 (1 H, t, J = 2,4 Hz); 3,15–3,33 (2 H, m); 3,93 (2 H, ancha s); 4,43 (1 H, ancha s); 5,10 (1 H, ancha s); 6,00 (1 H, ancha s); 7,06 (1 H, d, J = 2 Hz); 7,14 (1 H, m); 7,21 (1 H, m); 7,37 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,65 (1 H, d, J = 8 Hz); 8,10 (1 H, ancha s).

Paso 2: (S)-2-(1H-indol-3-il)-2-(5-metiloxazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo

A una solución de cloruro de oro (III) (45 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-3-oxo-3-(prop-2-inilamino)propilcarbamato de tert-butilo (512 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y se agita a 50°C durante 18 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (20 g, 16 x 2,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:1).

- 25

Rendimiento = 330 mg (64%).

- 30 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,41 (9 H, s); 2,23 (3 H, s); 3,38 (2 H, m); 5,20 (2 H, ancha s); 6,61 (1 H, s); 6,90 (1 H, s); 7,07 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,16 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,32 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,43 (1 H, d, J = 8 Hz); 8,06 (1 H, ancha s).

Paso 3: (S)-2-(1H-indol-3-il)-2-(5-metiloxazol-2-il)etanoamina

A una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-2-(5-metiloxazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo (320 mg, 0,93 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añade por goteo a 0°C ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye con diclorometano (80 ml), se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío.

- 35

Rendimiento = 220 mg (98%), aceite marrón.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,09 (2 H, ancha s); 2,29 (3 H, s); 3,18 (1 H, dd, J = 14,4 y 8,4 Hz); 3,42 (1 H, dd, J = 14,4 y 5 Hz); 4,38 (1 H, m); 6,61 (1 H, s); 7,05 (1 H, s); 7,10 (1 H, m); 7,19 (1 H, m); 7,35 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,55 (1 H, d, J = 8 Hz); 8,09 (1 H, ancha s).

- 40 N4-((S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 16, diastereómero apolar) y (ejemplo 17, diastereómero polar)

Se trata una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-2-(5-metiloxazol-2-il)etanoamina (220 mg, 0,91 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (218 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) con triacetoxiborhidruro sódico en polvo (290 mg, 1,37 mmol) y ácido acético (100 mg, 1,67 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después se diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (15 g, 12 x 2,5 cm) con metanol/diclorometano (1:4).

- 45

Rendimiento (ejemplo 16, diastereómero no polar): 145 mg (36%), sólido blanco, de punto de fusión = 65–70°C. αD₂₀: -11° (c = 0,2, MeOH).

- 50 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,40–1,60 (6 H, s); 1,90–2,20 (8 H, m); 2,25 (3 H, s); 2,35–2,47 (2 H, m); 3,22–3,33 (2 H, m); 4,27 (1 H, m); 6,60 (1 H, s); 7,10 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,18 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,26–7,37 (7 H, m); 7,57 (1 H,

d, J = 8 Hz); 8,20 (1 H, ancha s).

RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 165,1; 148,5; 137,7; 136,2; 127,6; 127,5; 127,3; 126,8; 123,3; 122,3; 121,8; 119,2; 118,7; 111,6; 111,2; 60,9; 54,2; 52,2; 37,6; 31,1; 30,0; 29,5; 28,9; 26,6; 10,9.

Rendimiento (ejemplo 17, diastereómero polar): 100 mg (25%), sólido blanco, de punto de fusión = 70-75°C.

5 αD₂₀: -7° (c = 0,2, MeOH).

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,00 (2 H, m); 1,63 (1 H, m); 1,82 (1 H, m); 2,08 (6 H, ancha s); 2,22 (3 H, s), 2,40-2,80 (6 H, m); 3,18 (2 H, m); 4,22 (1 H, t, J = 7 Hz); 6,60 (1 H, s); 6,90 (1 H, s); 7,06 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,17 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,26-7,36 (6 H, m); 7,45 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,96 (1 H, ancha s).

10 RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 164,9; 148,4; 136,1; 135,6; 128,2; 128,0; 127,5; 126,8; 122,7; 122,4; 121,9; 119,3; 118,6; 111,5; 111,0; 62,3; 54,8; 54,6; 38,1; 31,5; 31,3; 31,0; 30,0; 28,9; 10,9.

Ejemplo 18 y ejemplo 19

Paso 1: (R)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-1-(prop-2-inilamino)propan-2-ilcarbamato de tert-butilo

15 Se trata a temperatura ambiente una solución de ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propiónico (3,0 g, 9,9 mmol) en THF (20 ml) con N,N'-carbonildiimidazol en porciones (1,62 g, 10 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se le añade por goteo propargilamina (826 mg, 15 mmol). Pasada 1 h a temperatura ambiente se diluye con dietil éter (200 ml), se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 × 50 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se recrystaliza el residuo en dietil éter.

Rendimiento = 2,3 g (68%), sólido blanco.

20 Punto de fusión = 105–108°C.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,42 (9 H, s); 2,14 (1 H, t, J = 2,4 Hz); 3,15–3,33 (2 H, m); 3,93 (2 H, ancha s); 4,43 (1 H, ancha s); 5,10 (1 H, ancha s); 6,00 (1 H, ancha s); 7,06 (1 H, d, J = 2 Hz); 7,14 (1 H, m); 7,21 (1 H, m); 7,37 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,65 (1 H, d, J = 8 Hz); 8,14 (1 H, ancha s).

Paso 2: (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo

25 Se trata a temperatura ambiente una solución de (R)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-1-(prop-2-inilamino)propan-2-ilcarbamato de tert-butilo (2,20 g, 6,44 mmol) en acetonitrilo (25 ml) con cloruro de oro (III) (190 mg, 0,63 mmol) y se agita a 50°C durante 18 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (60 g, 15 × 4 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:1).

Rendimiento = 1,30 g (59%), sólido parduzco.

30 Punto de fusión = 110–112°C.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,41 (9 H, s); 2,23 (3 H, s); 3,38 (2 H, m); 5,20 (2 H, ancha s); 6,61 (1 H, s); 6,90 (1 H, s); 7,07 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,16 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,32 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,43 (1 H, d, J = 8 Hz); 8,00 (1 H, ancha s).

Paso 3: (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etilamina

35 Se trata por goteo a 0°C una solución de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo (1,0 g, 2,9 mmol) en diclorometano (30 ml) con ácido trifluoroacético (6 ml, 81 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se trata el residuo con una disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Se extrae con diclorometano (3 × 20 ml), se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío.

40 Rendimiento = 560 mg (80%), aceite marrón.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,09 (2 H, ancha s); 2,29 (3 H, s); 3,18 (1 H, dd, J = 14,4 y 8,4 Hz); 3,42 (1 H, dd, J = 14,4 y 5 Hz); 4,38 (1 H, m); 6,61 (1 H, s); 7,05 (1 H, s); 7,10 (1 H, m); 7,19 (1 H, m); 7,35 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,55 (1 H, d, J = 8 Hz); 8,09 (1 H, ancha s).

45 Paso 4: (R)-N⁴-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N¹,N¹-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 18, diastereómero polar y ejemplo 19, diastereómero apolar)

50 Se trata una solución de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etilamina (240 mg, 1,0 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (218 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) con triacetoxiborhidruro sódico en polvo (317 mg, 1,5 mmol) y ácido acético (120 mg, 2,0 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después se diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (15 g, 12 × 2,5 cm) con metanol/diclorometano (1:4).

Ejemplo 18: (diastereoisómero polar)

Rendimiento = 120 mg (27%), sólido blanco.

Punto de fusión = 70–75°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +11° (c = 0,2, MeOH).

- 5 RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1,00 (2 H, m); 1,63 (1 H, m); 1,82 (1 H, m); 2,08 (6 H, ancha s); 2,22 (3 H, s), 2,40–2,80 (6 H, m); 3,18 (2 H, m); 4,22 (1 H, t, J = 7 Hz); 6,60 (1 H, s); 6,90 (1 H, s); 7,06 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,17 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,26–7,36 (6 H, m); 7,45 (1 H, d, J = 8 Hz); 7,96 (1 H, ancha s).
 RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ = 164,9; 148,4; 136,1; 135,6; 128,2; 128,0; 127,5; 126,8; 122,7; 122,4; 121,9; 119,3; 118,6; 111,5; 111,0; 62,3; 54,8; 54,6; 38,1; 31,5; 31,3; 31,0; 30,0; 28,9; 10,9.
- 10 LC-EM (método 8): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 443,3, R_t = 1,5 min.

Ejemplo 19: (diastereoisómero apolar)

Rendimiento = 170 mg (38%), sólido blanco.

Punto de fusión = 65–70°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +14° (c 0,2, MeOH).

- 15 RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1,40–1,60 (6 H, s); 1,90–2,20 (8 H, m); 2,25 (3 H, s); 2,35–2,47 (2 H, m); 3,22–3,33 (2 H, m); 4,27 (1 H, m); 6,60 (1 H, s); 7,10 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,18 (1 H, t, J = 7,6 Hz); 7,26–7,37 (7 H, m); 7,57 (1 H, d, J = 8 Hz); 8,20 (1 H, ancha s).
 RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ = 165,1; 148,5; 137,7; 136,2; 127,6; 127,5; 127,3; 126,8; 123,3; 122,3; 121,8; 119,2; 118,7; 111,6; 111,2; 60,9; 54,2; 52,2; 37,6; 31,1; 30,0; 29,5; 28,9; 26,6; 10,9.
- 20 LC-EM (método 8): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 443,3, R_t = 2,35 min.

Ejemplo 20 y ejemplo 21

Paso 1: (S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

Se trata una solución de (S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (500 mg, 1,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (10 ml) con bicarbonato sódico (520 mg, 6,2 mmol) y pentasulfuro de difósforo (730 mg, 3,2 mmol) en porciones y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo (30 ml) y se lava con agua y una disolución saturada de bicarbonato sódico (en cada caso 3 × 20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se recoge el producto en bruto (600 mg) con dietil éter/ciclohexano (10 ml de cada uno) y se concentra de nuevo. Precipita un sólido blanco.

- 30 Rendimiento = 510 mg (100%), sólido blanco.
 Punto de fusión = 57–62°C.
 RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,30 (s, 9H); 2,88–3,00 (m, 1H); 3,10–3,20 (m, 1H); 4,40–4,56 (m, 1H); 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,94–7,10 (m, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,32 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 9,16 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 10,80 (s, 1H).

35 Paso 2: (1S)-1-(4-hidroxi-4-metil-4,5-dihidrotiazol-2-il)-2-(1H-indol-3-il)etil]carbamato de tert-butilo

Se trata una solución de (S)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (400 mg, 1,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (20 ml) con bicarbonato potásico (600 mg, 6 mmol) y cloroacetona (556 mg, 447 μl , 6 mmol) y se agita a 70°C durante 8 h y a 45°C durante un fin de semana. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío.

- 40 Rendimiento = 500 mg (100%), aceite de color ámbar.

Paso 3: (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo

Se trata una solución de (1S)-1-(4-hidroxi-4-metil-4,5-dihidrotiazol-2-il)-2-(1H-indol-3-il)etil]carbamato de tert-butilo (280 mg, 0,74 mmol) en tolueno (20 ml) con sulfato sódico (1,00 g) y se agita a reflujo durante 1 h. Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo (260 mg) por cromatografía flash (18 g, 20 × 2,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

- 45 Rendimiento = 185 mg (70%), aceite parduzco.
 RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,31 (s, 9H); 2,36 (d, 3H, J = 1 Hz); 3,05–3,17 (m, 1H); 3,37–3,42 (m, 1H); 4,92–5,02 (m, 1H); 6,95–7,15 (m, 4H); 7,34 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 10,82 (s, 1H).

50 Paso 4: (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilamina

Se trata una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo (2,13 g, 5,95 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la solución con vacío, se recoge el residuo en diclorometano (100 ml) y se lava con una disolución 2 M de carbonato potásico (3 × 20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío.

5

Rendimiento = 1,49 g (97%), aceite marrón.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 2,07–2,17 (ancha s, 2H); 2,34 y 2,35 (d, 3H, J = 0,8 Hz); 2,91 (dd, 1H, J = 14,2, 8,5 Hz); 3,28 (dd, 1H, J = 14,2, 4,5 Hz); 4,35 (dd, 1H, J = 8,5, 4,4 Hz); 6,93–7,00 (m, 1H); 7,02–7,09 (m, 2H); 7,15 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 10,85 (s, 1H).

10

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 17,0; 29,3; 34,4; 54,0; 10,4; 111,3; 113,3; 118,3; 120,8; 123,8; 127,4; 136,2; 151,5; 177,7.

Paso 5: (S)- N^4 -(2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etil)- N^1 , N^1 -dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 20, diastereómero apolar, ejemplo 21, diastereómero polar)

15

Se trata una solución de (S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilamina (500 mg, 1,94 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (421 mg, 1,94 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) con sulfato sódico (1,00 g) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade ácido acético (291 mg, 287 μl , 4,85 mmol) y después triacetoxiborhidruro sódico (574 mg, 2,71 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío el líquido filtrado, se trata el residuo con una solución 1 M de carbonato potásico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 × 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (750 mg) por cromatografía flash (100 g, 20 × 4,0 cm) con acetato de etilo / metanol [97:3→9:1 y en cada caso con un 1% de NH_3 (al 33% en agua)].

20

Ejemplo 20: (diastereoisómero apolar)

Rendimiento = 400 mg (45%), sólido blanco.

25

Punto de fusión = 70–72°C.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,20–1,48 (m, 6H); 1,82 (s, 6H); 2,10–2,24 (m, 1H); 2,28–2,38 (m, 2H); 2,33 (d, 3H, J = 1,0 Hz); 2,96 (dd, 1H, J = 14,2, 8,5 Hz); 3,21 (dd, 1H, J = 14,3, 4,5 Hz); 4,33 (dd, 1H, J = 8,4, 4,7 Hz); 6,99 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz); 7,04–7,11 (m, 2H); 7,14–7,41 (m, 8H); 7,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 10,88 (s, 1H).

30

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 17,0; 27,0; 28,7; 30,2; 30,5; 33,4; 37,4; 53,6; 57,9; 58,6; 110,0; 111,4; 113,5; 118,0; 120,9; 124,0; 126,1; 126,7; 127,2; 127,3; 136,2; 138,8; 151,6; 177,9.

LC-EM (método 7): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 459,3, R_t = 2,7 min.

giro luz polarizada: $[\alpha]_D^{24}$ = +1,4° (c 1,0, MeOH).

Ejemplo 21: (diastereoisómero polar)

Rendimiento = 186 mg (21%), aceite amarillento.

35

RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 0,66–0,77 (m, 1H); 0,85–1,07 (m, 1H); 1,43–1,76 (m, 4H); 1,97 (s, 6H); 2,23–2,33 (m, 1H); 2,45 (d, 3H, J = 0,9 Hz); 2,39–2,53 (m, 2H); 2,98 (dd, 1H, J = 14,5, 8,8 Hz); 3,30 (dd, 1H, J = 14,5, 4,8 Hz); 4,43 (dd, 1H, J = 8,8, 4,8 Hz); 6,75 (d, 1H, J = 1,0 Hz); 6,91 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,07 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,1, 1,0 Hz); 7,13–7,25 (m, 5H); 7,28–7,34 (m, 3H); 7,58 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,99 (s, 1H).

40

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ = 17,2; 28,7; 30,4; 31,3; 31,6; 34,0; 38,2; 55,0; 58,5, 61,5; 111,1; 111,7; 113,0; 118,8; 119,3; 122,0; 122,8; 126,4; 127,4; 127,7; 127,9; 136,2; 136,4; 152,3; 177,7.

LC-EM (método 7): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 459,3, R_t = 1,9 min.

ángulo de giro: $[\alpha]_D^{24}$ = –0,15° (c 1,0, MeOH).

Ejemplo 22 y ejemplo 23

Paso 1: (R)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

45

Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una solución de ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoico (7,00 g, 23 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (4,44 g, 27,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml). Después se añade por goteo esta solución sobre una disolución de amoníaco acuoso del 33% (14 ml, 230 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentra la solución reaccionante con vacío y se recoge el residuo en agua (200 ml). Pasados 30 min precipita el producto en forma de sólido blanco, que se filtra, se lava con agua y se seca en un desecado sobre hidróxido potásico.

50

Rendimiento = 6,90 g (99%), sólido blanco.

Punto de fusión = 113–118°C.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,31 (s, 9H); 2,89 (dd, 1H, J = 14,5, 9,1 Hz); 3,07 (dd, 1H, J = 14,5, 4,7 Hz); 4,09–4,19 (m, 1H); 6,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 6,93–7,14 (m, 4H); 7,29–7,38 (m, 2H); 7,60 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 10,77 (s, 1H).

Paso 2: (R)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

5 Se trata una solución de (R)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (6,80 g, 22,4 mmol) en dimetoxietano anhidro (100 ml) con bicarbonato sódico (7,14 g, 85,1 mmol) y pentasulfuro de difósforo (10,2 g, 44,8 mmol) en porciones y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua y una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 × 50 ml de cada uno). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se recoge el producto en bruto en dietil éter/ciclohexano (50 ml cada uno) y se concentra de nuevo. Precipita el producto en forma de sólido blanco, que se filtra.

10 Rendimiento = 6,49 g (91%), sólido blanco.

Punto de fusión = 55–65°C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 1,30 (s, 9H); 2,95 (dd, 1H, J = 9,3 Hz); 3,17 (dd, 1H, J = 14,3, 4,3 Hz); 4,44–4,54 (m, 1H); 6,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,95–7,09 (m, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,33 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 9,15 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 10,80 (s, 1H).

Paso 3: (1R)-1-(4-hidroxi-4-metil-4,5-dihidrotiazol-2-il)-2-(1H-indol-3-il)etil-carbamato de tert-butilo

15 Se trata una solución de (R)-1-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (6,49 g, 20,3 mmol) en dimetoxietano anhidro (100 ml) con bicarbonato potásico en polvo (10,1 g, 101 mmol) y cloroacetona (9,69 g, 8,4 ml, 101 mmol) y se agita a 70°C durante 8 h y a 45°C durante un fin de semana. Después se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío.

Rendimiento = 7,12 g (93%), aceite de color ámbar.

20 Paso 4: (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo

Se trata una solución de (1R)-1-(4-hidroxi-4-metil-4,5-dihidrotiazol-2-il)-2-(1H-indol-3-il)etilcarbamato de tert-butilo (7,12 g, 18,9 mmol) en tolueno (150 ml) con sulfato sódico (9,00 g) y se agita a reflujo durante 1 h. Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo (6,18 g) por cromatografía flash (400 g, 20 × 7,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

25 Rendimiento = 4,97 g (74%), aceite parduzco.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 1,31 (s, 9H); 2,36 (s, 3H); 3,03–3,20 (m, 1H); 3,35–3,45 (m, 1H); 4,97 (dt, 1H, J = 10,0, 4,6 Hz); 6,95–7,14 (m, 4H); 7,33 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 10,80 (s, 1H).

Paso 5: (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilamina

30 Se trata una solución de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilcarbamato de tert-butilo (4,97 g, 13,9 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) con ácido trifluoroacético (7 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la solución con vacío, se recoge el residuo en diclorometano (100 ml) y se lava con una disolución 2 M de carbonato potásico (3 × 30 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío.

35 Rendimiento = 3,47 g (97%), aceite marrón.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ = 2,00–2,18 (ancha s, 2H); 2,34 (d, 3H, J = 1 Hz); 2,92 (dd, 1H, J = 14,3, 8,4 Hz); 3,28 (dd, 1H, J = 14,4, 4,7 Hz); 4,36 (dd, 1H, J = 8,4, 4,4 Hz); 6,93–7,09 (m, 3H); 7,15 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,31–7,36 (m, 1H); 7,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 10,85 (s, 1H).

40 Paso 6: (R)-N⁴-(2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etil)-N¹,N¹-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 22, diastereómero apolar y ejemplo 23, diastereómero polar)

45 Se trata una solución de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiltiazol-2-il)etilamina (500 mg, 1,94 mmol) y 4-dimetil-amino-4-fenilciclohexanona (421 mg, 1,94 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) con sulfato sódico (1,00 g) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade ácido acético (291 mg, 287 µl, 4,85 mmol) y después triacetoxiborhidruro sódico (574 mg, 2,71 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla, se concentra con vacío el líquido filtrado, se trata el residuo con una solución 1 M de carbonato potásico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 × 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (876 mg) por cromatografía flash (100 g, 20 × 4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5→9:1) y en cada caso un 1% de amoníaco (al 33% en agua). Se purifica de nuevo el diastereoisómero apolar (450 mg) por cromatografía flash (38 g, 20 × 2,5 cm) con diclorometano/metanol (300:9) y un 1% de amoníaco (al 33% en agua). Se purifica también de nuevo el

diastereoisómero polar (262 mg) por cromatografía flash (18 g, 20 × 2,0 cm) con diclorometano/metanol (24:1) y un 1% de amoníaco (al 33% en agua).

Ejemplo 22: (diastereoisómero apolar)

Rendimiento = 252 mg (28%), sólido blanco.

5 Punto de fusión = 75–77°C.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ = 1,12–1,47 (m, 6H); 1,81 (s, 6H); 2,10–2,24 (m, 1H); 2,27–2,37 (m, 2H); 2,33 (d, 3H, J = 0,9 Hz); 2,96 (dd, 1H, J = 14,3, 8,5 Hz); 3,21 (dd, 1H, J = 14,2, 4,7 Hz); 4,33 (dd, 1H, J = 8,4, 4,7 Hz); 6,99 (ddd, 1H, J = 7,9, 7,1, 1,0 Hz); 7,04–7,11 (m, 2H); 7,14–7,37 (m, 7H); 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 10,87 (s, 1H). No se consigue identificar el 1H.

10 RMN-C¹³ (DMSO-*d*₆) δ = 17,0; 27,1; 28,7; 30,2; 30,5; 33,5; 37,4, 53,6; 57,9; 58,7; 110,1; 111,4; 113,6; 118,1; 118,4; 121,0; 124,0; 126,1; 126,7; 127,2; 127,3; 136,2; 138,8; 151,6; 177,9.

LC-EM (método 7): m/z: [M+H]⁺ = 459,3, R_t 2,0 min.

giro luz polarizada: [α]_D²⁴ = +0,55° (c = 1,0, CHCl₃).

Ejemplo 23: (polares diastereoisómero)

15 Rendimiento = 108 mg (12%), sólido blanco.

Punto de fusión = 71–74°C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ = 0,68–0,84 (m, 1H); 0,98–1,14 (m, 1H); 1,39–1,84 (m, 5H); 1,97 (s, 6H); 2,26–2,40 (m, 1H); 2,42–2,58 (m, 2H); 2,44 (s, 3H); 3,03 (dd, 1H, J = 14,4, 8,8 Hz); 3,35 (dd, 1H, J = 14,4, 4,7 Hz); 4,49 (dd, 1H, J = 8,8, 4,7 Hz); 6,78–6,81 (m, 1H); 6,91 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,05–7,40 (m, 8H); 7,61 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,48 (s, 1H).

20 RMN-C¹³ (DMSO-*d*₆) δ = 17,2; 28,7; 30,4; 31,3; 31,6; 34,0; 38,2; 55,0; 58,5; 61,3; 111,0; 111,5; 113,0; 118,8; 119,3; 121,9; 122,9; 126,3; 127,4; 127,7; 127,8; 136,2; 136,6; 152,2; 177,7.

LC-EM (método 7): m/z: [M+H]⁺ = 459,3, R_t 2,0 min.

ángulo de giro: [α]_D²⁴ = +1,97° (c = 1,0, CHCl₃).

25 **Ejemplo 24 y ejemplo 25 (ejemplos de referencia)**

Paso 1: 2-(1H-indol-3-il)-1-feniletanona

En atmósfera de argón se deposita NaCN (1,4 g, 29 mmol) en un matraz que contiene dimetilformamida absoluta (10 ml). A una temperatura de baño de 35°C se añade por goteo durante 1,5 h benzaldehído (3 ml, 29 mmol), disuelto en dimetilformamida absoluta (10 ml) y se agita a esta temperatura durante 0,5 h más. A esta solución reaccionante se le añade por goteo a 70°C durante 2 h gramina (10,1 g, 58 mmol) disuelta en dimetilformamida absoluta (30 ml). Se agita a esta temperatura durante 1 h más. Para la purificación se vierte el contenido del matraz sobre agua (150 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 2 N para separar la gramina que no haya reaccionado en forma de clorhidrato soluble en agua. Se extrae la fase acuosa con cloroformo (3 × 50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se secan con Na₂SO₄.
30 A continuación se eliminan por completo los componentes volátiles con vacío. Se purifica el residuo (9 g) que queda después de destilar el disolvente por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (300 g); ciclohexano/acetato de etilo 6:1 (1500 ml)]. Rendimiento = 1 g (14%) de aceite amarillo.

Paso 2: 2-(1H-indol-3-il)-1-feniletanona-oxima

Se vierte 2-(1H-indol-3-il)-1-feniletanona (0,97 g, 4,12 mmol) disuelta en etanol absoluto (20 ml) sobre una solución de hidroxilamina-clorhidrato (0,97 g, 13,95 mmol) y acetato potásico (1,54 g, 15,74 mmol) en etanol absoluto (20 ml). Se agita esta mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 3 h. Se disuelve la mezcla a 70°C con agua (20 ml). Se deja la mezcla en reposo a 4°C durante 5 h. No precipita sólido alguno, por lo cual se eliminan por completo los componentes volátiles con vacío. Se trata el residuo con agua (10 ml) y se ajusta a 11 el pH de la solución con una disolución
45 5 N de hidróxido sódico. Se extrae con acetato de etilo (5 × 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se eliminan con vacío todos los componentes volátiles. Rendimiento = 90% (990 mg) de aceite amarillo-marrón.

Paso 3: 2-(1H-indol-3-il)-1-feniletilamina

Se calienta a ebullición 2-(1H-indol-3-il)-1-feniletanona-oxima (0,2 g, 0,75 mmol) disuelta en etanol (10 ml) y se le añade sodio en pedazos (500 mg, 21 mmol). Se agita esta mezcla reaccionante en ebullición a reflujo hasta que el metal se haya disuelto por completo. Se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo y se vierte cuidadosamente sobre agua (15 ml). Se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se extrae el residuo acuoso con acetato de etilo (3 × 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se eliminan con vacío todos los componentes volátiles. Se purifica el residuo (163 mg) que queda después
55 de destilar el disolvente por cromatografía de columna [gel de sílice 60 (30 g); metanol (500 ml)]. Rendimiento

= 45 mg (25%), aceite amarillo claro. El aumento de las cantidades empleadas en esta partida conduce a pérdidas de rendimiento, por ello se repite tres veces este procedimiento.

Paso 4: N⁴-(2-(1H-indol-3-il)-1-feniletíl)-N¹,N¹-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 24, diastereoisómero apolar, y ejemplo 25, diastereoisómero polar)

- 5 En atmósfera de argón se disuelve 2-(1H-indol-3-il)-1-feniletílamina (135 mg, 0,57 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (124 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y 1,2-dicloroetano (5 ml). A la solución transparente se le añade acético glacial (0,035 ml, 0,57 mmol). Después de un período de reacción de 15 min se trata la mezcla reaccionante con NaBH(OAc)₃ (180 mg, 0,8 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 d. Para la purificación se trata la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y se agita durante 10 15 min. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 × 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose un aceite marrón claro. La separación cromatográfica de la mezcla de sustancias a través de gel de sílice 60 (50 g) se realiza con metanol (600 ml). Se obtiene la amina apolar con un rendimiento del 67% (168 mg,) en forma de un compuesto de color beige. No se logra determinar su punto de fusión. Se obtiene la amina polar con un rendimiento del 30% (75 mg) en forma de compuesto de color beige. No se logra determinar su punto de fusión. 15

Ejemplo 24: (diastereómero apolar)

RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 27,0, 29,4, 30,5, 30,9, 35,4, 37,8, 52,4, 59,6, 60,0, 111,1, 113,2, 118,9, 119,2, 121,9, 122,8, 126,2, 126,4, 126,7, 127,1, 127,2, 127,3, 127,6, 128,2, 136,4, 139,0, 145,3.

Ejemplo 25: (diastereómero polar)

- 20 RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 29,1, 30,8, 31,6, 318, 35,2, 38,354,4, 60,4, 61,4, 111,0, 113,0, 118,8, 119,2, 121,9, 122,5, 126,3, 126,7, 127,2, 127,6, 127,7, 128,0, 128,2, 136,2, 136,9, 145,2.

Paso 5: diclorhidrato de la N⁴-(2-(1H-indol-3-il)-1-feniletíl)-N¹,N¹-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 24, diastereoisómero apolar y ejemplo 25, diastereoisómero polar)

Ejemplo 24: (diastereómero apolar)

- 25 Para la síntesis del clorhidrato se disuelve la N⁴-(2-(1H-indol-3-il)-1-feniletíl)-N¹,N¹-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (amina apolar) (160 mg, 0,36 mmol) en etil metil cetona (15 ml), se trata con trimetilclorosilano (115 µl, 0,9 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtra con succión el clorhidrato incoloro precipitado y se seca. Se obtiene el clorhidrato en un rendimiento de 100 mg (53%), de un punto de fusión de 198–202°C.

- 30 Ejemplo 25: (diastereómero polar)

Para la síntesis del clorhidrato se trata la N⁴-(2-(1H-indol-3-il)-1-feniletíl)-N¹,N¹-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (amina polar) (70 mg, 0,16 mmol) en etil metil cetona (7 ml) con trimetilclorosilano (51 µl, 0,4 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtra con succión el clorhidrato incoloro precipitado y se seca. Se obtiene el clorhidrato en un rendimiento de 70 mg (85%), de un punto de fusión de 208–217°C.

- 35 **Ejemplo 26, ejemplo 27, ejemplo 28 y ejemplo 29**

Paso 1: 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionamida (diastereómero apolar y diastereómero polar)

- 40 Se recoge clorhidrato de amida de DL-triptófano (5,00 g, 20,8 mmol) en hidróxido sódico 0,5 M (20 ml), se ajusta a 9 el pH de la solución con hidróxido sódico 4 M y se extrae con acetato de etilo (5 × 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. La amida de DL-triptófano así obtenida (3,87 g, 19,04 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (105 ml) y 1,2-dicloroetano (60 ml) y se trata con 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (4,13 g, 19,0 mmol). Se trata la solución con acético glacial (1,09 ml, 19,04 mmol) y sulfato sódico (9,52 g) y se agita durante 15 min. Se le añade triacetoxiborhidruro sódico (5,71 g, 26,6 mmol), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se le añade una disolución saturada de bicarbonato sódico (225 ml) y se agita durante 15 min. Una vez separadas las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 × 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (7,6 g) por cromatografía flash (500 g, 20 × 7,6 cm) con acetato de etilo/metanol (1:1). 45

Diastereoisómero apolar

Rendimiento = 3,88 g (50%), sólido blanco amorfo

5 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,22–1,36 (m, 2H); 1,36–1,56 (m, 4H); 1,85 (s, 6H); 2,24–2,46 (m, 3H); 2,81 (dd, 1H, J = 14,2, 7,9 Hz); 3,01 (dd, 1H, J = 14,3, 5,4 Hz); 3,39 (t, 1H, J = 6,5 Hz); 6,94–7,01 (m, 2H); 7,06 (ddd, 1H, J = 8,1, 7,0, 1,1 Hz); 7,16–7,38 (m, 9H); 7,56 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 10,83 (s, 1H).

Diastereoisómero polar

Rendimiento = 1,64 g (21%), sólido blanco amorfo

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,75 (m, 1H); 0,92 (m, 1H); 1,35–1,72 (m, 5H); 1,86 (s, 6H); 2,30–2,48 (m, 3H); 2,71 (dd, 1H, J = 14,3, 7,3 Hz); 2,91 (dd, 1H, J = 14,3, 5,9 Hz); 3,28 (t, 1H, J = 6,6 Hz); 6,87–6,96 (m, 2H); 7,03 (dt, 1H, J = 7,5, 1,0 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,18–7,39 (m, 7H); 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 10,74 (s, 1H).

Paso 2: N-[1-ciano-2-(1H-indol-3-il)etil]-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (diastereómero apolar)

15 Se enfría a -15°C una solución de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionamida (diastereómero apolar) (500 mg, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y trietilamina (2 ml) y se le añade anhídrido trifluoroacético (777 mg, 514 μl, 3,69 mmol). Se agita la mezcla a -15°C durante 3 h y se concentra con vacío. Se trata el residuo con una disolución de bicarbonato sódico al 5% (30 ml) y se extrae la suspensión acuosa con diclorometano (3 × 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una disolución de bicarbonato sódico (3 × 20 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (539 mg) por cromatografía flash (85 g, 20 × 3,7 cm) con diclorometano/metanol (95:5).

20 Rendimiento = 382 mg (64%), sólido amarillo.

Punto de fusión = 230°C.

25 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,94–1,06 (m, 1H); 1,23–1,45 (m, 2H); 1,55–1,75 (m, 2H); 1,95–2,10 (m, 2H); 1,91 (s, 6H); 2,75 (ancha d, 1H, J = 11,7 Hz); 3,42 (dd, 1H, J = 7,2 y 14,2 Hz); 3,66 (dd, 1H, J = 8,4 y 14,2 Hz); 3,70–3,85 (m, 1H); 4,70 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,04 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 7,12 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,21–7,38 (m, 6H); 7,41 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 11,07 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 24,2; 24,9; 25,1; 25,9; 31,2; 37,2; 37,5; 45,6; 45,9; 54,7; 57,2; 57,3; 66,8; 107,2; 111,8; 115,7 (q, J = 288 Hz); 116,9; 117,7; 118,6; 121,3; 125,1; 126,4; 126,6; 127,3; 128,1; 136,1; 138,1; 155,7 (q, J = 36 Hz).

LC-EM (método 8): [M+H]⁺: m/z = 483,3, R_t = 2,7 min.

30 Paso 3: N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (ejemplo 26, diastereómero apolar)

35 Se trata una solución de N-[1-ciano-2-(1H-indol-3-il)etil]-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (diastereómero apolar) (241 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y tolueno (5 ml) con azida sódica (325 mg, 5,0 mmol) y clorhidrato de trietilamina (688 mg, 5,0 mmol) y se agita a 80°C durante 2 d. Se eliminan los disolventes con vacío. Se recoge repetidamente el residuo con tolueno y se concentra de nuevo con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (37 g, 20 × 2,1 cm) con diclorometano/metanol [8:2 + 1% de NH₃ (32% en H₂O)].

Ejemplo 26: diastereómero apolar

40 Rendimiento = 219 mg (83%), sólido de color beige,

Punto de fusión = 216°C,

45 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,74 (d, 1H, J = 10,8 Hz); 1,12–1,44 (m, 2H); 1,50–1,68 (m, 1H); 1,70–1,80 (m, 1H); 1,86 (s, 5,4H); 2,00 (s, 0,6 H); 2,10–2,28 (m, 1H); 2,39 (d, 1H, J = 14,2 Hz); 2,78 (d, 1H); 3,68 (dd, 1H, J = 14,3, 8,1 Hz); 3,70–3,80 (m, 1H); 3,97 (dd, 1H, J = 6,8, 14,3 Hz); 5,20 (t, 0,9H, J = 7,2 Hz); 5,44 (m, 0,1H); 7,02 (ddd, 1H, J = 7,9, 7,0, 1,0 Hz); 7,09 (ddd, 1H, J = 7,9, 7,0, 1,0 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,20–7,40 (m, 6H); 7,36 (d, 1H (J = 8,0 Hz); 7,67 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 10,75 (s, 0,1 H); 10,91 (s, 0,9H).

LC-EM (método 8): [M+H]⁺: m/z = 526,3, R_t = 2,4 min.

Paso 4: N⁴-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N¹,N¹-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 27, diastereómero apolar)

50 Se trata una suspensión de N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (diastereómero apolar) (200 mg, 0,38 mmol) en metanol (10 ml) con ácido clorhídrico al 37% (10 ml) y se agita a 100°C en un matraz de Teflon resistente a la presión durante 7 h. Se añaden de nuevo metanol (10 ml) y ácido clorhídrico al 37% (10 ml) y se agita la mezcla a 100°C durante 6 h más. Después se concentra la solución reaccionante con vacío y se purifica el residuo (250 mg) por cromatografía flash (37 g, 20 × 2,1 cm) con diclorometano/metanol [8:2 + 1% de NH₃ (del 32% en H₂O)].

Ejemplo 27: diastereómero apolar

Rendimiento = 98 mg (60%), sólido amorfo de color beige

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,35–2,00 (m, 8H); 2,11 (s, 6H); 2,55 (s, 1H); 3,46 (d, 2H, J = 4,0 Hz); 4,61 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,95 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,03 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,10–7,80 (m, 9H); 10,82 (s, 1H).

5 LC-EM (método 8): $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 430,3, R_t = 1,6 min.

Paso 5: N-[1-ciano-2-(1H-indol-3-il)etil]-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (diastereómero polar)

10 Se trata 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propionamida (diastereómero polar) (1,58 g, 3,92 mmol) con piridina anhidra (20 ml) y se disuelve por agitación a reflujo. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se trata con diclorometano anhidro (20 ml) y trietilamina (6 ml), después se enfría a -15°C y se trata con anhídrido trifluoroacético (2,48 g, 1,64 ml, 11,8 mmol). Se agita la mezcla a -15°C durante 3 h. Se eliminan los disolventes con vacío. Se recoge el residuo reiteradamente con tolueno y la solución se vuelve a concentrar en cada caso con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lava con una disolución de bicarbonato sódico (3×20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,6 g) por cromatografía flash (120 g, $20 \times 4,1$ cm) con diclorometano/metanol [95:5 +1% de NH_3 (del 32% en H_2O)].

Rendimiento = 693 mg (37%), sólido amarillento.

Punto de fusión = 248°C .

20 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 0,98–1,07 (m, 2H); 1,22–1,72 (m, 4H); 1,86 (s, 6H); 2,43–2,50 (m, 1H); 2,73 (ancha d, 1H; J = 10,9 Hz); 3,20 (dd, 1H, J = 14,0, 7,5 Hz); 3,45 (dd, 1H, J = 14,0, 8,2 Hz); 3,73 (m, 1H); 3,99 (t, 1H; J = 7,8 Hz); 6,99 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 7,06–7,15 (m, 3H); 7,24 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,35 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 7,43 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 11,02 (s, 1H).

25 RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 25,4; 25,9; 26,5; 30,7; 31,6; 38,0; 45,0; 45,6; 57,8; 60,1; 106,9; 111,6; 115,7 (q, J = 287 Hz); 116,6; 117,6; 118,8; 121,2; 124,7; 126,5; 126,6; 127,7; 127,9; 135,3; 136,0; 155,6 (q, J = 36 Hz).

LC-EM (método 8): $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 483,3, R_t = 2,3 min.

Paso 6: N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (ejemplo 28, diastereómero polar)

30 A una solución de N-[1-ciano-2-(1H-indol-3-il)etil]-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (diastereómero polar) (613 mg, 1,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y tolueno (5 ml) se le añaden azida sódica (825 mg, 12,7 mmol) y trietilamina-clorhidrato (1,74 g, 12,7 mmol) y se agita a 80°C en un matraz de Teflon resistente a la presión durante 2 d. Se eliminan los disolventes con vacío, se recoge el residuo reiteradamente con tolueno y la solución se concentra de nuevo en cada caso con vacío. Se purifica el producto en bruto (1,62 g) por cromatografía flash (200 g, $20 \times 4,1$ cm) con diclorometano/metanol [2:1 + 1% de NH_3 (del 32% en H_2O)].

35 Ejemplo 28, diastereómero polar

Rendimiento = 615 mg (92%).

Punto de fusión = $195\text{--}228^\circ\text{C}$.

40 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 0,30–2,10 (m, 4H); 2,15 (s, 2H), 2,20–2,30 (m, 1H); 2,35 (4H, s); 2,64–3,00 (m, 2H); 3,24 (dd, 1H, J = 4,5 y 13,6 Hz); 3,50–3,75 (m, 1H); 3,85 (dd, 1H, J = 13,9, 10,2 Hz); 3,99 (m, 0,67 H); 4,25 (m, 0,33H); 5,32 (dd, 1H, J = 9,9, 4,2 Hz); 6,80 (d, 0,67 H, J = 2,0 Hz); 6,87 (d, 0,33H, J = 2,0 Hz); 6,92–7,62 (m, 10H); 10,77 (s, 0,66H); 10,92 (m, 0,33H).

LC-EM (método 8): $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 526,3, R_t = 2,2 min.

Paso 7: N^4 -(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)- N^1 , N^1 -dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (ejemplo 29, diastereómero polar)

45 Se trata una suspensión de N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (100 mg, 0,19 mmol) en metanol (10 ml) con ácido clorhídrico al 37% (3 ml) y en un matraz de Teflon resistente a la presión se agita a 100°C durante 7 h. Se le añade de nuevo ácido clorhídrico del 37% (3 ml), se agita la mezcla a 100°C durante 24 h más y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (85 g, $20 \times 3,6$ cm) con diclorometano/metanol [2:1 + 1% de NH_3 (al 32% en H_2O)].

50

Ejemplo 29: diastereómero polar

Rendimiento = 43 mg (53%).

Punto de fusión = $190\text{--}195^\circ\text{C}$.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,00–1,44 (m, 6H); 1,73 (ancha d, 2H, J = 10,6 Hz); 1,88 (s, 6H); 2,08 (ancha d, 1H, J = 12,1 Hz); 2,52–2,72 (m, 2H); 3,31 (dd, 1H, J = 13,7, 4,3 Hz); 3,36–3,48 (m, 1H); 4,63 (dd, 1H, J = 9,8, 4,4 Hz); 6,73 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 6,93 (ddd, 1H, J = 7,9, 7,1, 1,1 Hz); 7,02 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz); 7,24–7,55 (m, 7H); 10,75 (s, 1H).

5 RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 24,6; 26,3; 28,6; 30,4; 30,5; 37,8; 51,6; 53,8; 60,9; 108,8; 111,3; 117,7; 118,3; 120,7; 123,5; 126,5; 126,9; 127,7; 127,9; 135,6; 135,7; 157,3.

LC-EM (método 8): $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z = 420,3, R_t = 1,0 min.

Estudio de la eficacia de los compuestos de la invención

Medida de la unión a ORL1

- 10 Se estudian los compuestos en un ensayo de fijación de 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.
- 15 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

- 20 Se determina la afinidad por el receptor opioide μ humano con una mezcla homogénea en placas de microvaloración. Para ello se incuban a temperatura ambiente durante 90 minutos series de diluciones del compuesto a verificar en cada caso con una preparación de membrana de receptor (15-40 μg de proteína por 250 μl de mezcla incubada) de células CHO-K1, que expresan 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 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 25 $\mu\text{mol/l}$ de naloxona. Una vez finalizado el período de incubación de noventa minutos, se
- 25 centrifugan las placas de microvaloración 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
- 30 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 .

Unión de la BTX- $[\text{H}^3]$ al canal del sodio (sitio de unión del canal del sodio 2; ensayo BTX)

- 40 Se ensaya la expulsión de la BTX- $[\text{H}^3]$ por acción de las sustancias ensayadas de los sinaprosomas (del tejido del córtex de ratas macho Sprague Dawley, 150-350 g) en presencia de BTX- $[\text{H}^3]$, TTX y veneno de escorpión alfa.
- la batracotoxina (BTX) se fija sobre el sitio de unión 2 del receptor de Na^+ e inhibe la inactivación del canal
 - la tetrodotoxina (TTX) se fija sobre el sitio de unión 2 del receptor y reduce la unión inespecífica de la BTX
- 45 – el veneno de escorpión mejora entre 20 y 30 veces la unión específica de la BTX al sitio de unión 2, por cuanto se fija específicamente sobre el sitio de unión 3
- la veratridina (VTD) se fija también como la BTX al sitio de unión 2 y, de este modo, inhibe la unión competitiva de la BTX.

- 50 Los ensayos se realizan a 37°C con una concentración fija de potasio de 5,4 mM. El período de incubación es de 120 min. Las uniones inespecíficas se determinan en presencia de VTD. Una vez pasado el período de incubación, se filtra con succión la placa de ensayo sobre un filtro de tipo placa. Las moléculas de receptor que quedan sobre el filtro y las unidas a la BTX- $[\text{H}^3]$ pueden cuantificarse mediante la medición de la radiactividad, a partir de la cual se pueden realizar predicción de la expulsión de la BTX causada por las sustancias ensayadas. Más detalles se encontrarán en la parte del método de Catterall y col. (1981). Bibliografía técnica:
- 55 Binding of batrachotoxinin A 20-alpha-benzoate to a receptor site associated with sodium channels in synaptic

nerve ending particles; de Catterall, W.A., Morrow, C.S., Daly, J.W., Brown, G.B.; en: J. Biol. Chem. 256(17), 8922-7, 10 de setiembre de 1981.

Modelo de Chung: Dolor mononeuropático por ligadura de nervios espinales

5 Animales: se mantienen ratas macho Sprague Dawley (140-160 g), de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia), a un ritmo de luz-oscuridad de 12h:12h. Se ofrece a los animales libre acceso al pienso y al agua del grifo. Entre la recepción de los animales y la operación se respeta una pausa de una semana. Después de la operación se observan repetidamente los animales durante un período de 4-5 semanas, respetándose un tiempo de eliminación por lavado por lo menos de una semana.

10 Descripción del modelo: se aplica una narcosis de pentobarbital (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania), se exponen los nervios espinales L5, L6 extirpando un pedazo del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo de la vértebra lumbar L5. Se aíslan cuidadosamente los nervios espinales L5 y L6 y se unen con una ligadura firme (hilo del tipo NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura se suturan los músculos y los tejidos adyacentes y se cierra la herida con grapas metálicas.

15 Después de un período de recuperación de una semana, se introducen los animales en jaulas con piso de alambre para realizar la medición de la alodinia mecánica. En la pata trasera ipsi- y/o contralateral se determina el umbral de extracción mediante un filamento electrónico de Frey (Somedic AB, Malmoe, Suecia). La mediana de cinco estimulaciones genera un punto de datos. Se observan los animales 30 min antes de la aplicación de la solución de la sustancia de ensayo o de la solución vehículo y también en varios puntos temporales después de la aplicación. Los datos se determinan en forma de % del efecto máximo posible (% de MPE) procedentes de ensayos previos con los animales individuales (= 0% del MPE) y de los valores experimentales de un grupo de control independiente Sham (= 100% de MPE). Como alternativa, los umbrales de extracción se representan en gramos.

20 Evaluación estadística: los valores ED₅₀ y el 95% del margen de confianza se determinan mediante un análisis de regresión semilogarítmico en el momento del efecto máximo. Los datos se analizan con un análisis de varianza de mediciones reiteradas, así como por un análisis "post hoc" con arreglo al método de Bonferroni. El número de animales por grupo es normalmente n = 10.

Referencias: Kim, S.H. y Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, publicado en: Pain 50, 355-363, 1992.

30 *Ensayo nefelométrico de solubilidad (tampón fosfato, pH 7,4)*

Con este método se estudia la solubilidad de una sustancia en concentraciones predeterminadas (1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM y 100 µM) en una solución de tampón fosfato 10 mM a pH 7,4.

35 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 es del 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 (por ejemplo 3 µM, cuando la formación de precipitado se detecta a 10 µM).

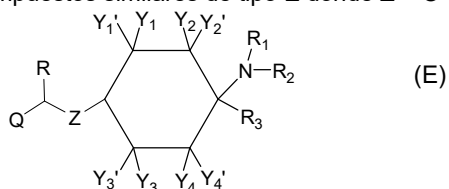
Tabla de resultados

nº	% inhibición (ORL1) [1 µM]	Ki (ORL1) medio [µM]	% inhibición (µ) [1 µM]	Ki (µ) medio [µM]	SNL, rata, i.v.
1	83	0,019	94	0,014	nd
2	47	0,395	65	0,730	nd
3	96	0,005	96	0,013	26% MPE a 300 µg/kg
4	42	0,165	69	0,103	nd
5	nd	0,060	72	0,195	nd
7	nd	0,052	95	0,011	nd
8	nd	0,630	45	1,010	nd
9	92	0,006	92	0,016	nd

10	71	0,135	91	0,480	nd
11	93	nd	93	nd	nd
12	91	0,008	97	0,007	nd
13	53	nd	80	nd	nd
14	93	0,010	97	0,005	nd
15	61	0,320	81	0,036	nd
17	97	0,004	nd	0,018	nd
18	60	nd	87	nd	nd
19	88	0,011	96	0,009	nd
20	86	0,02	nd	0,009	nd
22	78	0,015	98	0,01	nd
23	53	0,3	86	0,1	nd
24	92	nd	72	nd	nd
25	47	nd	46	nd	nd
26	39	nd	72	nd	nd
29	26	2,8	nd	0,34	nd

nd = no determinado

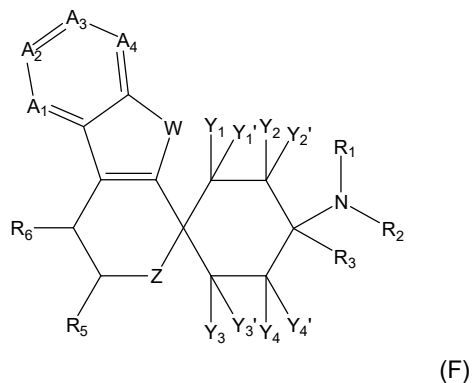
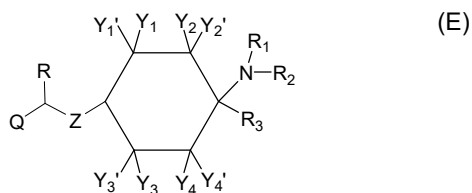
Los compuestos de la invención del tipo E con Z = -NH, R ≠ H (ej. 4, 6, 8, 13 y 15) se comparan con los compuestos similares de tipo E donde Z = O o -NH, R = H y Me y (de V-1 a V-3):



nº	Z	R	diastereómero	inhibición (BTX) medio [% a 10µM]
V-1	-NH-	H	polar	86
V-2	-NH-	Me	polar	62
V-3	-O-	H	polar	77
ej. 4	-NH-		polar	29
ej. 6	-NH-		polar	15
ej. 8	-NH-		polar	27
ej. 13	-NH-		polar	43
ej. 15	-NH-		polar	41

5 De la comparación anterior se desprende que los compuestos de la invención, en especial los diastereómeros polares en cada caso, tienen una afinidad menor con el canal iónico de la BTX que otros compuestos estructuralmente similares, lo cual se traduce en ventajas especiales en lo que respecta a efectos secundarios cardiovasculares no deseados.

10 Los compuestos de la invención del tipo E en los que Z = -NH, R ≠ H (ej. 1, 9, 18 y 20) se comparan con los compuestos de tipo F en los que Z = -NH o -NMe, R₆ = H o Me (de R¹ a R³, de Y₁ a Y₄ y de Y₁' a Y₄' son en cada caso idénticos) (de V-4 a V-6):

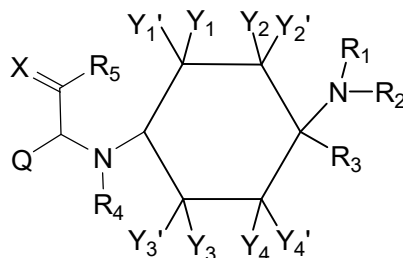


ej.	R	Z	R ₆	diastereómero	nefelometría (límite inferior) μM
1		NH	ninguno	apolar	100
9		NH	ninguno	apolar	100
18		NH	ninguno	polar	100
20		NH	ninguno	apolar	100
V-4	ninguno	NMe	H	apolar	3
V-5	ninguno	NMe	H	polar	3
V-6	ninguno	NH	Me	apolar	10

5 De la comparación anterior se desprende que los compuestos de los ejemplos 1, 9, 18 y 20 de la invención tienen mejor solubilidad en medios acuosos que otros compuestos estructuralmente similares (de V-4 a V-6), lo cual debería conllevar ventajas en especial en lo que respecta a las propiedades de resorción y/o de biodisponibilidad.

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula general (1),



(1)

donde

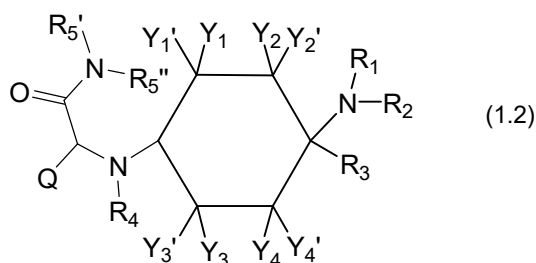
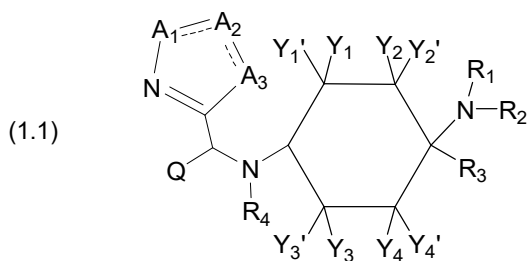
- 5 Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se eligen, en cada caso con independencia entre sí, entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -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 y -NHC(=O)N(R₀)₂; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' juntos significan =O;
- 10 Q significa -R₀;
X significa =O o =N-R₆;
- R₀ en cada caso, independientemente, significa -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-, -(CH₂)₃₋₆- o -CH₂CH₂NR'CH₂CH₂-, donde R' significa -H, -R₀ o -C(=O)R₀;
- R₃ significa -R₀;
- R₄ significa -H, -C(=O)R₀ o -R₀;
- 20 R₅ significa -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂;
- R₆ significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)H, -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 o -NHC(=O)N(R₀)₂;
- 25 o R₅ y R₆ juntos forman un anillo de cinco o seis eslabones, cuyos átomos restantes, en cada caso con independencia entre sí, son C, N, S u O, donde dicho anillo es aromático o no aromático, no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, 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 y -NH-C(=O)N(R₀)₂;
- 30 donde
"alifático" es en cada caso un resto hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o más veces;
- 35 "cicloalifático" es en cada caso un resto hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, cuyo número de átomos de carbono de anillo preferentemente 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);
- 40 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 ejemplo la sustitución una vez, dos veces, tres veces o total, con sustituyentes elegidos independientemente entre sí 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;
- 45 "arilo" significa, en cada caso independientemente, un sistema carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, dichos restos 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;
- 50

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

10 en lo referente a “arilo” y “heteroarilo” se entiende por “sustituido una o varias veces” 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; donde los átomos de N eventualmente existentes en el anillo pueden estar en cada caso oxidados;

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (1.1) o (1.2)



donde, si están presentes,

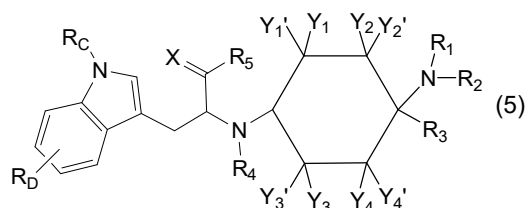
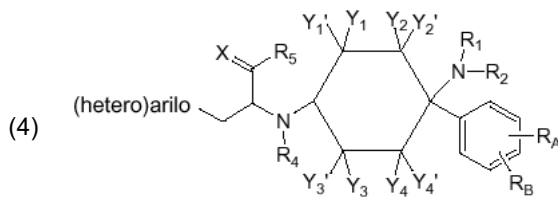
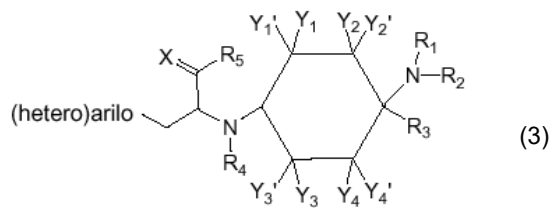
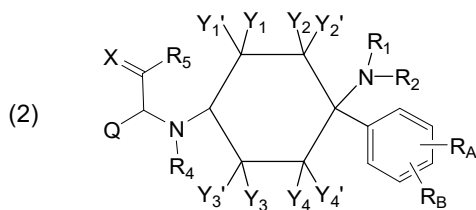
A₁ significa -N=, -NH-, -NR₈- o -CR₈=;

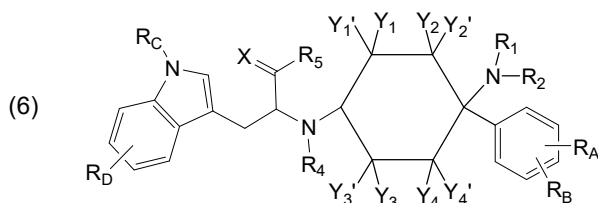
A₂ significa =N-, -C(=O)- o =CR₉;

A₃ significa -O-, -NH- o -NR₁₀-; y

R₅', R₅'', R₈, R₉ y R₁₀ en cada caso con independencia entre sí significan -H, =O o -alifático(C₁₋₈).

3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (2), (3), (4), (5) o (6)





donde, si están presentes, R_A , R_B , R_C y R_D se eligen en cada caso con independencia entre el grupo formado por -H, -alifático(C_{1-8}), -OH, -O-alifático(C_{1-8}), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -(alifático(C_{1-8}))-arilo y -(alifático(C_{1-8}))-heteroarilo; y (hetero)arilo significa -heteroarilo o -arilo.

- 5 4. Compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:
- (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida;
 - (±)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)propanoamida;
 - (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida;
 - (S)-2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-il)-N-metilpropanoamida;
 - 10 • 5-((S)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 - N4-((S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - 15 • 5-((R)-1-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilamino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 - N4-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - 20 • N4-((S)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N1,N1,N4-trimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N1,N1,N4-trimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - 25 • N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N1,N1,N4-trimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - 5-(1-((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)(metil)amino)-2-(1H-indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
 - 2-((4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)(metil)amino)-3-(1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanoamida;
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-N1,N1-dimetilciclohexano-1,4-diamina;
 - 30 • N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-1-(3-fluorofenil)-N1,N1-dimetilciclohexano-1,4-diamina;
 - amida de ácido N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)cinámico; y
 - amida del ácido N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N-(4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexil)cinámico;
 - 35 • (R)-N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina
 - (S)-N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiliazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina
 - (R)-N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metiliazol-2-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina
 - N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida
 - N4-(2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N1,N1-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina,
- o sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos.
- 5 5. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 4 en forma de estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, así como eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos y/o eventualmente otros principios activos.
- 40 6. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 4 en forma de estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 45 7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 4 en forma de estereoisómero individual o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y 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, deficiente motilidad intestinal, trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea,
- 50

- 5 caquexia, incontinencia urinaria o relajación muscular, como anticonvulsivo o anestésico o para la coadministración para el tratamiento junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con ella, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción de los opioides.