

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 266**

51 Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724560 .3**
96 Fecha de presentación: **25.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2010531**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICOS DE EFECTO ANALGÉSICO.**

30 Prioridad:
27.04.2006 DE 102006019597

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2011

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**MERLA, Beatrix; OBERBÖRSCH, Stefan;
SUNDERMANN, Bernd; ENGLBERGER, Werner;
HENNIES, Hagen-Heinrich; KÖGEL, Babette-Yvonne;
SCHUNK, Stephan y GRAUBAUM, Heinz**

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

ES 2 368 266 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclohexano espirocíclicos de efecto analgésico

La presente invención se refiere a derivados de ciclohexano espirocíclicos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos para la producción de medicamentos.

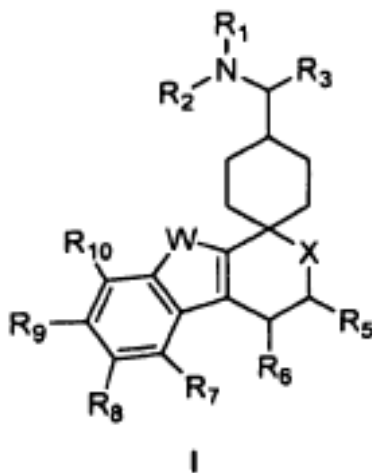
El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre nocicepción.

Los opioides clásicos, como la morfina, son eficaces para la terapia de dolores severos a muy severos. Sin embargo, su utilización está limitada por sus efectos secundarios conocidos, por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación, estreñimiento y desarrollo de tolerancia. Además, son menos eficaces en caso de dolor neuropático o incidental, padecidos en particular por pacientes con tumores.

El documento WO 04 043967 también da a conocer derivados de ciclohexano espirocíclicos, pero éstos portan en la posición 1 del anillo ciclohexano una función amino en lugar de un grupo aminometilo.

Los documentos WO 2005/063769, WO 2005/066183 y WO 2006/018184 también dan a conocer derivados de ciclohexano espirocíclicos con diferentes estructuras.

Un objeto de la presente invención consiste en proponer nuevas sustancias de efecto analgésico que sean adecuadas para la terapia del dolor, en particular también del dolor crónico y neuropático. Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I



donde

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo;

o los grupos R^1 y R^2 representan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

siendo R^{11} igual a H, alquilo(C₁₋₅) o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃);

R^3 representa fenilo o tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); un grupo fenilo unido a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₈), CF₃, alquilo(C₁₋₆);

W representa NR⁴, O o S; y

- R⁴ representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃); COR¹²; CSR¹²; SO₂R¹²;
- 5 siendo R¹² igual a H, alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃); (CHR^a)_qOR¹³, q = 0, 1 o 2, y R^a = H, metilo o etilo; NR¹⁴R¹⁵;
- 10 R⁵ representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo(C₃₋₈) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- 15 R⁶ representa H, OR¹³, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo(C₁₋₅), fenilo o bencilo;
- 20 siendo R¹³ igual a H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- R¹⁴ y R¹⁵ representan, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₅); o R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; siendo R¹⁶ igual a H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado;
- 25 X representa O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷; donde R¹⁷ representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; COR¹² o SO₂R¹²;
- en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.
- 30 Cuando un sustituyente, por ejemplo R¹³, aparece varias veces en diferentes posiciones dentro de un compuesto, por ejemplo en forma de los grupos R⁷ - R¹⁰ en el significado OR¹³, el sustituyente, en este caso R¹³, puede tener diferentes significados para dos o más grupos dentro de una sustancia.

Los compuestos presentan afinidad por el receptor opioide μ .

- 35 En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo(C₁₋₃)", "alquilo(C₁₋₅)" o "alquilo(C₁₋₈)" incluyen grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1 a 3 átomos de C, de 1 a 5 átomos de C o de 1 a 8 átomos de C, respectivamente; es decir, alcanilos(C₁₋₃), alquenilos(C₂₋₃) y alquinilos(C₂₋₃), alcanilos(C₁₋₅), alquenilos(C₂₋₅) y alquinilos(C₂₋₅) o alcanilos(C₁₋₈), alquenilos(C₂₋₈) y alquinilos(C₂₋₈) respectivamente. Los alquenilos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinilos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexilo, hexenilo, hexinilo, heptilo, octilo y 1-etilpentilo. El metilo, el etilo y el propilo son especialmente preferentes.

- 45 En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" significa hidrocarburos aromáticos, entre otros fenilos y naftilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona de entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. El grupo fenilo es especialmente ventajoso.

- 50 La expresión "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en el que los heteroátomos son iguales o diferentes y el heterociclo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo,

5 benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del grupo heteroarilo. El grupo tienilo es especialmente preferente.

Para los fines de la presente invención, la expresión "arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃)" significa un alquilo(C₁₋₃) y un arilo o heteroarilo con los significados arriba definidos y que el grupo arilo o heteroarilo está unido al compuesto de estructura general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₃). En el sentido de la presente invención son especialmente preferentes el bencilo y el fenetilo.

10 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo" se entiende la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo, debiendo entenderse por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o en el mismo, por
15 ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del CF₃ o -CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

En el sentido de esta invención, por "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo" y "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂,
20 NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); en un átomo o en caso dado en átomos diferentes (pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado). La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. En este contexto, los sustituyentes preferentes para "arilo" y "heteroarilo" son -F y -Cl.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se
25 entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebáico, 5-oxoprolina, ácido hexano-
30 1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. El ácido cítrico y el ácido clorhídrico son especialmente preferentes.

Por el concepto "(CH₂)₃₋₆" ó "(CH₂)₄₋₅" se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

35 Son preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos de fórmula general I en los que R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₆), no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo; o R¹ y R² representan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, o (CH₂)₃₋₅, en particular (CH₂)₃.

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos en los que R¹ y R² representan CH₃.

En los derivados de ciclohexano según la invención:

40 R³ representa fenilo o tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); un grupo fenilo unido a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆);

en particular

45 R³ representa fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, OH, OCH₃, CF₃ o CH₃; tienilo; o un grupo fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, OH, OCH₃, CF₃ o CH₃ unido a través de una cadena alquilo(C₁₋₃).

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano en los que R³ representa fenilo sustituido de forma simple con Cl o F o no sustituido, fenetilo o tienilo.

50 También son preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos en los que el grupo R⁵ representa H, CH₃, COOH, COOCH₃ o CH₂OH; en particular R⁵ es igual a H o CH₃.

Además son preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos en los que el grupo R⁶ representa H.

También son preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos de fórmula general I en los que

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₅) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂ o fenilo;

preferentemente

- 5 los grupos R⁸ y R⁹ representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₅), F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ o NO₂, mientras que los grupos R¹⁰ y R⁷ son iguales a H.

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos de fórmula general I en los que R⁸ representa H, F o CH₃, mientras que los grupos R⁷, R⁹ y R¹⁰ son iguales a H.

- 10 También son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos en los que X representa O o NR¹⁷, siendo R¹⁷ igual a H, CH₃, C₂H₅, acetilo, fenilo, bencilo o COR¹²; en particular R¹⁷ representa H o COR¹².

Preferentemente, W representa NH.

- 15 Además es preferible que R¹² represente fenilo, fenetilo, fenetenilo, 1-metilfenetenilo, o bencilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); tienilo o benzotienilo, en caso dado puentado a través de una cadena CH₂ o CH₂CH₂, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en caso dado puentado a través de una cadena CH₂ o CH₂CH₂, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo; (CHR^a)_qOR¹³, q = 1 o 2, y R^a = H o metilo;

- 20 en particular R¹² representa fenilo, ciclohexilo, metil-*terc*-butilo, 3,4-dimetoxibencilo, 1-metilfenetenilo, 4-clorofenoximetilo, 2-clorofenetenilo, 2-benzotienilo, metilo, fenetenilo, metoximetilo, trietilmetilo, benciloximetilo, etilciclopentilo, ciclopropilo, 2-etilpentilo, 1-metiletilo, etilo, 4-fluorobencilo, 3-cloro-2-benzotienilo, ciclopentilo, 3-metoxibencilo, 2-fenoxietilo, 5-metil-2-benzotienilo, 2-metilpropilo, fenetilo o 1-etilpropilo.

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos del siguiente grupo:

- 17) 1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 18) 1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 30 19) 1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 20) citrato de 1,1-[3-(dimetilamino-(feniletíl)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 21) 1,1-[3-(dimetilamino-(tiofen-2-il)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 22) 1,1-[3-(4-clorofenil-(dimetilamino)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 23) ciclohexil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-metanona
 35 24) fenil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-metanona
 25) 1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
 26) 1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
 27) citrato de 1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indol
 28) 1,1-[3-(dimetilamino-(feniletíl)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
 40 29) 1,1-[3-(dimetilamino-(tiofen-2-il)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
 30) 1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
 35) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
 36) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
 37) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol

ES 2 368 266 T3

- 38) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 40) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 41) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 42) citrato de 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 5 43) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 44) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 51) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 52) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 53) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 10 54) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 55) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 56) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona
- 57) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 58) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 15 59) 2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 60) 2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 61) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ona
- 20 62) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona
- 63) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 25 64) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 65) 2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 66) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona
- 30 67) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 68) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 69) 2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 35 70) 2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 71) 2-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 40 72) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ona
- 73) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona

ES 2 368 266 T3

- 74) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 75) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 5 76) 2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 77) 2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 78) 2-(1-benzotien-1-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 79) 2-acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 10 80) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 81) 2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 82) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 83) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 84) acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 15 85) 2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 86) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 87) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 20 88) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 89) acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 90) 2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 91) 2-(ciclopropilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 25 92) 2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 93) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 94) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 95) 2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 30 96) 2-(ciclopropilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 97) 2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 98) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 99) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 100) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 35 101) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 102) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 103) 2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 104) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 40 105) 2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}

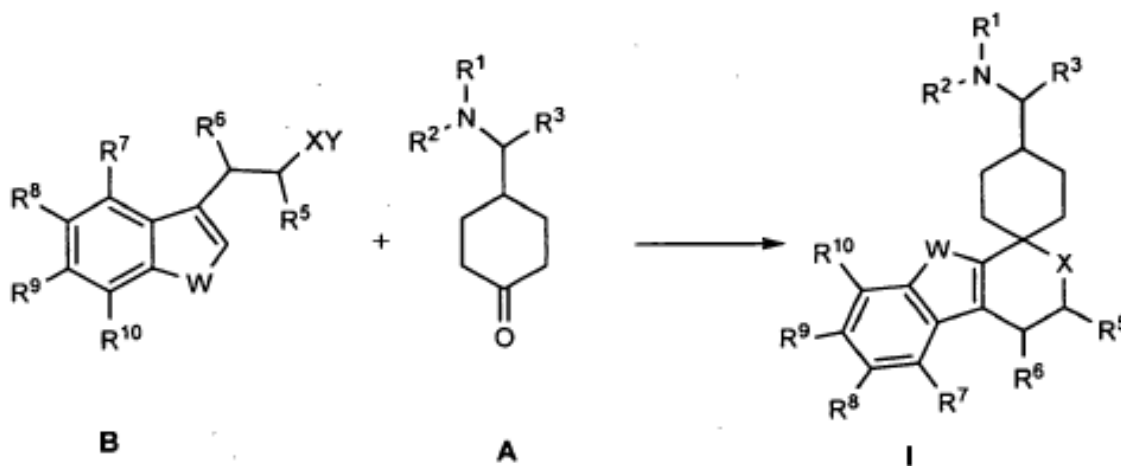
ES 2 368 266 T3

- 106) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 107) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 108) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 109) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 5 110) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 111) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 112) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 113) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 10 114) 2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 115) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 116) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 117) 2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 15 118) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 119) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 120) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 121) 2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 20 122) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 123) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 124) 2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 125) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 25 126) 2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 127) 2-(2-fenoxipropanoil)-[1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 128) 2-[5-metilbenzotien-2-ilcarbonil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 30 129) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-metilbutan-1-ona
- 130) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilpropan-1-ona
- 131) 2-(3-fenilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 35 132) 2-[(3-bromofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 133) 2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 134) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-metilbutan-1-ona
- 135) (3-fenilpropanoil)-1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 136) 2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 40 137) 2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}

- 138) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3-metilbutan-1-ona
- 139) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-2-etilbutan-1-ona
- 140) 2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 5 141) 2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 142) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3-fenilpropan-1-ona

en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

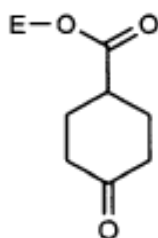
- 10 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para preparar un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención. Las sustancias según la invención se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:



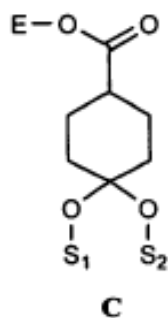
donde Y es H o trimetilsililo.

- 15 Para preparar los compuestos de fórmula general **I** se someten a reacción las cetonas de fórmula general **A** con heteroarómicos de fórmula general **B** bajo adición de ácido o de su éster trimetilsilílico, por ejemplo éster trimetilsilílico de los ácidos trifluorometanosulfónico, acético, fosfórico, metanosulfónico o trifluoroacético, en un disolvente adecuado, por ejemplo dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dietil éter o nitrometano.

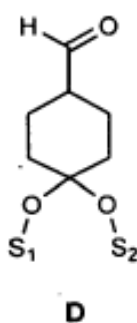
- 20 Para preparar las cetonas de fórmula general **A** se protege la función ceto del éster de ácido 4-oxociclohexanoico



siendo E un grupo alquilo(C_{1-6}), preferentemente etilo, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas,

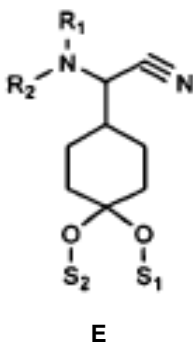


donde S^1 y S^2 representan en cada caso un grupo protector, preferentemente forman un anillo y juntos representan $-CH_2-CH_2-$. El éster **C** se reduce con un agente reductor, por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio para obtener el aldehído **D**.



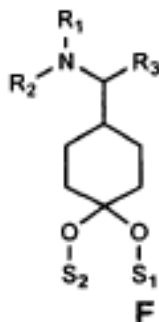
5

Mediante la adición de una amina de fórmula general R^3R^4NH y un cianuro, por ejemplo KCN o NaCN, el aldehído **D** se somete a reacción bajo adición de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico, por ejemplo metanol o etanol, para obtener el nitrilo **E**.

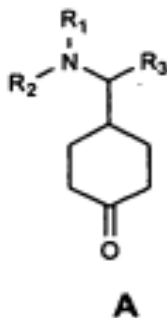


10

El nitrilo **E** se somete a reacción con un reactivo de Grignard de fórmula general R^2MgHal , siendo Hal igual a Br, Cl o I, o un compuesto organometálico de fórmula general R^2Li , en un disolvente orgánico, por ejemplo dietil éter, dioxano o tetrahidrofurano, para obtener un compuesto de fórmula general **F**.



Los grupos protectores se disocian mediante los métodos usuales, con lo que se obtiene la cetona **A**.



5 Los compuestos de fórmula general **B** se pueden obtener comercialmente o su preparación es conocida en el estado actual de la técnica o se deriva del estado actual de la técnica de modo evidente para los especialistas. Las siguientes referencias son particularmente relevantes a este respecto: Jirkovsky y col., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Campaigne y col., J. Heterocycl. Chem., 2, 1965, 231-235; Efange y col., J. Med. Chem., 41, 1998, 4486 - 4491; Ellingboe y col., J. Med. Chem., 35, 1992, 1176-1183; Pearson y col., Aust. J. Chem., 44, 1991, 907-917; Yokohama y col., Chem. Pharm. Bull., 40, 1992, 2391-2398; Beck y col., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada y col., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden y col., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412.

10 Los posibles diastereoisómeros producidos durante las síntesis se pueden separar mediante métodos de separación de diastereoisómeros conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante cromatografía, en particular en gel de sílice, fase normal o fase inversa. La RP-HPLC es especialmente adecuada para la separación de diastereoisómeros (fase móvil acetonitrilo/agua o metanol/agua).

15 Los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I en los que X es NR¹⁷ y R¹⁷ representa COR¹² o SO₂R¹² se pueden obtener mediante la reacción de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I en los que X representa NH con un anhídrido o con un cloruro de ácido bajo adición de una base, por ejemplo trietilamina. Esta reacción tiene lugar preferentemente bajo irradiación con microondas.

20 Los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I en los que X es igual a SO o SO₂ se pueden obtener mediante la reacción de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I en los que X es igual a S con un agente oxidante, por ejemplo H₂O₂.

Se ha comprobado que las sustancias según la invención no sólo se unen al receptor opioide μ , sino que también inhiben la reabsorción de serotonina y noradrenalina. Los inhibidores de la reabsorción de noradrenalina y serotonina tienen un efecto antidepressivo y ansiolítico, pero también son adecuados para el tratamiento del dolor (Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH 2002, pp. 265-284).

25 Las sustancias según la invención son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico sustituido según la invención y en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

30 Además de como mínimo un derivado de ciclohexano espirocíclico sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos o aerosoles. La selección de los materiales auxiliares, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizaciones. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención de forma retardada. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

45 La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,005 a 20 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg, de al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención.

El medicamento puede contener un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención en forma de enantiómero y/o diastereoisómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de la depresión y/o como ansiolítico.

Los derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos de fórmula general I también son adecuados para el tratamiento de la incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, dependencia de medicamentos y letargo.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico sustituido de fórmula general I para producir un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, dependencia de medicamentos y letargo.

15 Ejemplos

Síntesis de las cetonas 11 – 16

Las cetonas 11 – 16 se prepararon en una síntesis de cinco etapas a partir de 4-oxociclohexanoato de etilo.

1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo 2

A temperatura ambiente se agitó durante 20 horas 4-oxociclohexanoato de etilo 1 (52,8 g, 0,31 mol, Merck, número de pedido 814249), etilenglicol (67,4 g, 1,08 mol) y ácido *p*-toluensulfónico (0,7 g) en tolueno (160 ml), la solución de reacción se vertió en dietil éter (300 ml) y se lavó con agua, con una disolución de bicarbonato de sodio y otra de cloruro de sodio. La solución se secó (Na₂SO₄), se concentró en vacío y el líquido incoloro que quedó se procesó posteriormente sin purificarlo.

Rendimiento: 66,5 g (100%)

¹H-NMR (CDCl₃): 1,24 (t, 3 H); 1,53 (m, 2 H); 1,76 (m, 4 H); 1,92 (m, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 4,11 (q, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,28 (q); 26,32 (t); 33,76 (t); 41,59 (d); 60,14 (t); 64,21 (t); 107,90 (d); 174,77 (s).

1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbaldehído 3

Una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo 2 (32,13 g, 150 mmol) en tolueno absoluto (160 ml) se mezcló gota a gota, bajo argón, a una temperatura de -70 a -65°C, con hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,5M en tolueno, 102 ml, 153 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la carga se extinguió a una temperatura de -70 a -60°C mediante la adición de metanol (80 ml). La solución de reacción se calentó a TA se mezcló con una disolución saturada de cloruro de sodio (100 ml) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó dos veces con acetato de etilo y la solución acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 24,01 g (94%), aceite amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,54 (m, 2 H); 1,74 (m, 4 H); 1,91 (m, 2 H); 2,21 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 9,60 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s).

Dimetilamino-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo 4

A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (37 ml) y metanol (22 ml) se le añadió, bajo enfriamiento con hielo, una solución acuosa al 40 por ciento de dimetilamina (85 ml, 0,67 mol), 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbaldehído 3 (240 g, 0,141 mol) y cianuro de potasio (22,05 g, 0,338 mol). La mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y a continuación se extrajo, después de añadir agua (80 ml), con dietil éter (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío, con lo que se obtuvo el producto en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 25,2 g (81%)

Punto de fusión: 48-51°C

¹H-NMR (CDCl₃): 1,23 – 2,03 (n, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1 H); 3,93 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 26,67 (t); 27,93 (t); 33,87 (t); 36,94 (d); 41,90 (q); 64,30 (t); 64,36 (t); 108,33 (d); 115,94 (s).

[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-4-fluorofenil-metil]dimetilamina 5

(R³=4-fluorofenilo)

5 Una solución 1M de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF (220 ml, 220 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo **4** (19,89 g, 88 mmol) en THF absoluto (160 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

Rendimiento: 31 g (> 100%)

10 ¹³C-NMR (CDCl₃): 26,78 (t); 28,11 (t); 34,43 (t); 34,55 (t); 37,37 (d); 41,68 (q); 64,12 (t); 73,65 (d); 108,88 (d); 114,23 (d); 114,44 (d); 130,27; 130,35; 132,43; 160,36 (s); 162,78 (s).

[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fluorofenil-metil]dimetilamina 6

(R³=3-fluorofenilo)

15 Una solución 1M de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en THF (208 ml, 208 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo **4** (23,45 g, 104 mmol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

Rendimiento: 30,33 g (99%)

20 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,12 (m, 1 H); 1,26 (m, 1 H); 1,46 – 1,81 (m, 7 H); 2,10 (s, 6 H); 3,10 (d, 1 H); 3,90 (m, 4 H); 6,85 (m, 3 H); 7,27 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 26,80 (t); 28,08 (t); 34,48 (t); 34,45 (t); 34,59 (t); 37,26 (d); 41,71 (q); 64,19 (t); 74,04 (t); 108,91 (d); 113,51 (d); 113,71 (d); 115,52 (d); 115,72 (d); 124,83 (d); 128,82 (d); 128,90 (d); 139,66 (s); 161,15 (s); 163,58 (s).

[(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-fenilmetil]dimetilamina 7 (R³ = fenilo)

25 Una solución al 25 por ciento de cloruro de fenilmagnesio (144 ml, 262,5 mmol) en THF se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo **4** (23,56 g, 105 mmol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

30 Rendimiento: 28,9 g (100%)

¹³C-NMR (CDCl₃): 27,05; 28,13; 34,48; 34,57; 36,94 (s); 41,64 (q); 64,15 (d); 74,33 (d); 109,02 (s); 126,70 (s); 127,49 (s); 129,12 (s); 136,57 (s).

[1-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-3-fenilpropil]dimetilamina 8 (R³ = fenetilo)

35 Una solución 1M de cloruro de feniletilmagnesio en THF (242 ml, 242 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo **4** (21,93 g, 97 mmol) en THF absoluto (180 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

Rendimiento: 34 g (> 100%)

40 ¹³C-NMR (CDCl₃): 27,43 (t); 28,95 (t); 29,42 (t); 34,82 (t); 35,40 (t); 38,76 (d); 41,16 (q); 64,17 (t); 67,41 (d); 108,86 (s); 125,41 (d); 127,66 (d); 128,11 (d); 142,69 (s).

[(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)tiofen-2-ilmetil]dimetilamina 9 (R³ = 2-tiofeno)

45 Una solución 1M de bromuro de tiofen-2-il-magnesio en THF (20 ml, 20 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo **4** (2,24 g, 10 mmol) en THF absoluto (10 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

Rendimiento: 2,8 g (100%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 27,72; 27,88; 34,27; 39,28; 41,10; 64,11; 68,89; 108,88; 123,55; 125,88; 127,53; 139,50.

[(4-clorofenil)-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metil]-dimetilamina 10

($R^3 = 4\text{-clorofenilo}$)

5 Una solución 1M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter (200 ml, 200 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo **4** (22,43 g, 100 mmol) en éter absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

10 Rendimiento: 30,9 g (100%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 26,65; 28,11; 34,46; 34,60; 37,28; 41,76; 64,17; 73,80; 108,88; 127,72; 129,53; 132,39; 135,33.

4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)metil]ciclohexanona 11 ($R^3 = 4\text{-fluorofenilo}$)

15 El producto crudo del cetal **5** (26 g, 88 mmol) se disolvió en agua (40 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (59 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml) y la fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró.

Rendimiento: 21,36 g (98%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28,90 (t); 30,48 (t); 37,00 (t); 40,49 (t); 40,72 (t); 41,79 (q); 72,98 (d); 114,42 (d); 114,62 (d); 130,20 (d); 130,28 (d); 131,88 (s); 160,50 (s); 162,93 (s); 211,44 (s).

20 *4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]ciclohexanona 12 ($R^3 = 3\text{-fluorofenilo}$)*

El cetal **6** (30,3 g, 103 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil éter (2 x 100 ml) y la fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Después se aisló la cetona en forma de un sólido incoloro.

25 Rendimiento: 22,4 g (87%)

Punto de fusión: 72-75°C

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28,97 (t); 30,44 (t); 36,90 (t); 40,52 (t); 40,75 (t); 41,82 (q); 73,37 (d); 113,84; 114,06; 115,42; 115,62; 124,71; 129,03; 129,11; 139,00; 161,16; 163,60; 211,40 (s).

4-(dimetilamino-fenil-metil)ciclohexanona 13 ($R^3 = \text{fenilo}$)

30 El cetal **7** (28,9 g, 0,105 mol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil éter (2 x 100 ml) y la fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Después se aisló la cetona en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 18,2 g (75%)

35 ^1H -NMR (CDCl_3): 1,20 (1 H, m); 1,33 (1 H, m); 1,74 (1 H, m) 2,17 (6 H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,70 (6 H, m); 3,10 (1 H, d, $\text{C}_\beta\text{-H}$); 7,07 (2 H, m, $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$); 7,23 (3 H, m, $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 29,13 (t); 30,56 (t); 36,90 (d); 40,61 (t); 40,82 (t); 41,89 (q); 73,79 (d); 127,05 (d); 127,67 (d); 129,00 (d); 136,13 (s); 211,79 (s).

4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)ciclohexanona 14 ($R^3 = \text{fenetilo}$)

40 El producto crudo del cetal **8** (29,6 g, 97 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil éter (2 x 100 ml) y la fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Después se aisló la cetona en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 16,9 g (58%)

45 ^{13}C -NMR (CDCl_3): 29,40 (t); 30,02 (t); 30,97 (t); 35,34 (t); 38,71 (t); 40,79 (t); 41,01 (t); 41,23 (q); 66,65 (d); 125,66 (d); 128,12 (d); 128,19 (d); 142,27 (s); 211,70 (s).

4-(dimetilaminotiofen-2-ilmetil)ciclohexanona **15** ($R^3 = 2$ -tiofeno)

5 El cetal **9** (2,80 g, 10 mmol) se disolvió en agua (4,4 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (6,4 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil éter (2 x 10 ml) y la fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), se secó y se concentró. Después se aisló la cetona en forma de un aceite.

Rendimiento: 1,79 g (75%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 30,02; 30,18; 38,84; 40,29; 39,28; 41,17; 68,24; 123,88; 126,01; 126,34; 138,77; 211,49.

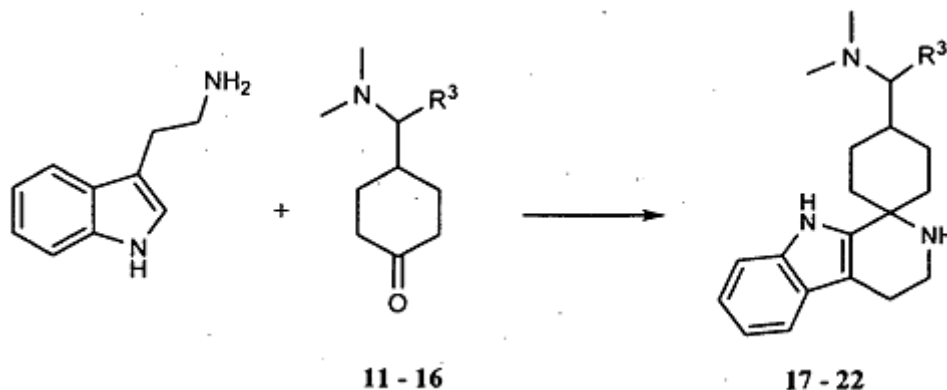
4-[(4-clorofenil)dimetilaminometil]ciclohexanona **16** ($R^3 = 4$ -clorofenilo)

10 El cetal **10** (30,98 g, 100 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil éter (2 x 100 ml) y la fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Después se aisló la cetona en forma de un aceite.

Rendimiento: 21,9 g (82%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28,88; 30,45; 36,89; 40,49; 40,74; 41,83; 73,12; 127,87; 130,16; 132,75; 134,70; 211,35.

15 **Síntesis de derivados de 1,1-[3-(dimetilaminoarilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno**



1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno ($R^3 = 4$ -fluorofenilo) **17**

20 La cetona **11** (250 mg, 1,0 mmol) y triptamina (161 mg, 1,0 mmol, Acros, número de pedido 18612) se disolvieron en MeOH (10 ml) y la solución se agitó a TA durante una noche. La solución de reacción se concentró en vacío, se recogió con dicloroetano (10 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El aceite que quedó se disolvió en EtOH (5 ml), cristalizándose el compuesto espiro durante una noche en un refrigerador.

25 Rendimiento: 260 mg (62%)

Punto de fusión: 120-130°C

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,19; 24,69; 25,86; 36,50; 36,79; 38,39; 39,26; 41,58; 52,24; 74,30; 108,33; 110,49; 114,34; 114,55; 118,04; 119,20; 121,34; 127,44; 130,40; 132,34; 135,26; 140,59; 160,45; 162,87.

1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno ($R^3 = 3$ -fluorofenilo) **18**

30 La cetona **12** (249 mg, 1 mmol) y triptamina (160 mg, 1 mmol, Acros, número de pedido 18612) se disolvieron en MeOH (10 ml) y la solución se agitó a TA durante una noche. La solución de reacción se concentró en vacío, se recogió con dicloroetano (10 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo que quedó se recrystalizó a partir de EE/hexano.

35

Rendimiento: 170 mg (43%)

Punto de fusión: 226-229°C

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,77; 24,23; 32,97; 33,19; 35,89; 38,14; 40,78; 57,02; 72,79; 104,87; 111,12; 113,74; 115,15; 115,35; 117,87; 118,70; 121,52; 124,95; 125,46; 129,45; 134,77; 135,72; 138,35; 158,02; 160,49; 162,89.

1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno

(R³ = fenilo) **19**

5 La cetona **13** (1,15 g, 5 mmol) y triptamina (0,80 mg, 5 mmol, Acros, número de pedido 18612) se disolvieron en MeOH (50 ml) y la solución se agitó a TA durante una noche. La solución de reacción se concentró en vacío, se recogió con dicloroetano (20 ml), se añadió TFA (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se
10 concentraron en vacío. El residuo que quedó se recrystalizó a partir de EE/hexano y a continuación se purificó mediante cromatografía flash con MeCN/MeOH/NH₄Cl 0,5M (9:1:1).

Rendimiento: 0,84 g (45%), 1 diestereoisómero

Punto de fusión: 182-184°C

15 ¹³C-NMR (CDCl₃): 23,17; 24,92; 25,84; 36,48; 36,76; 38,14; 39,24; 41,53; 52,24; 74,96; 108,24; 110,48; 118,00; 119,14; 121,27; 126,75; 127,43; 127,55; 129,20; 135,34; 136,44; 140,68.

Citrato de 1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno (R³ = fenetilo) 20

20 La cetona **14** (259 mg, 1,0 mmol) y triptamina (161 mg, 1,0 mmol, Acros, número de pedido 18612) se disolvieron en MeOH (10 ml) y la solución se agitó a TA durante una noche. La solución de reacción se concentró en vacío, se recogió con dicloroetano (10 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se
25 concentraron en vacío. El aceite que quedó se disolvió en EtOH (5 ml), se añadió ácido cítrico 1,5M en EtOH (1 ml) y se concentró en vacío. El compuesto espiro se cristalizó mediante procesamiento a fondo con acetonitrilo.

Rendimiento: 458 mg (77%)

25 Punto de fusión: 130-135°C

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,25; 25,22; 26,31; 29,41; 35,38; 35,46; 36,40; 36,96; 39,32; 39,84; 40,84; 41,06; 41,22; 52,09; 68,11; 108,26; 110,52; 111,03; 118,00; 119,15; 121,29; 125,57; 127,44; 128,17; 128,23; 128,43; 128,87; 135,26; 140,69; 142,73.

1,1-[3-(dimetilamino-(tiofen-2-il)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno (R³ = 2-tiofeno) 21

30 La cetona **15** (474 mg, 2 mmol) y triptamina (320 mg, 2 mmol, Acros, número de pedido 18612) se disolvieron en MeOH (20 ml) y la solución se agitó a TA durante una noche. La solución de reacción se concentró en vacío, se recogió con dicloroetano (10 ml), se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a TA. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se
35 concentraron en vacío. El aceite que quedó se disolvió en EtOH (5 ml), cristalizándose el compuesto espiro durante una noche en un refrigerador.

Rendimiento: 258 mg (27%)

Punto de fusión: 167-168°C

40 ¹³C-NMR (CDCl₃): 23,19; 25,60; 25,71; 36,43; 36,62; 39,26; 40,56; 41,08; 52,20; 69,78; 108,24; 110,50; 118,00; 119,15; 121,30; 123,73; 126,00; 126,46; 127,40; 135,25; 139,51; 140,61.

1,1-[3-(4-clorofenil-(dimetilamino)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno (R³ = 4-clorofenilo) 22

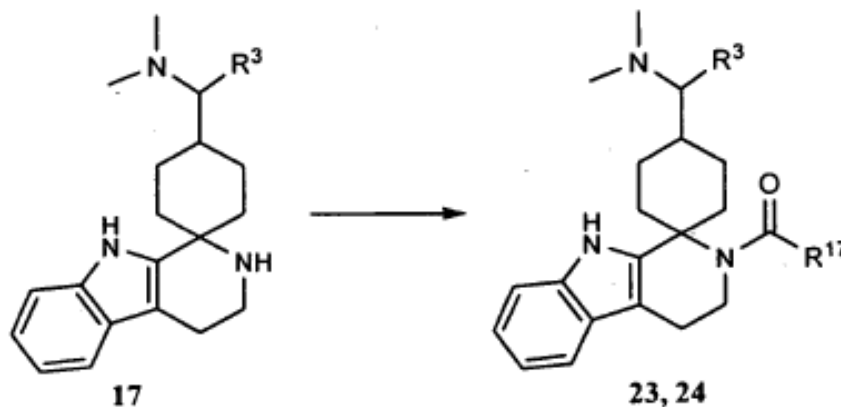
45 La cetona **16** (264 mg, 1 mmol) y triptamina (161 mg, 1 mmol, Acros, número de pedido 18612) se disolvieron en MeOH (10 ml) y la solución se agitó a TA durante una noche. La solución de reacción se concentró en vacío, se recogió con dicloroetano (10 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se
concentraron en vacío. El aceite que quedó se disolvió en EtOH (5 ml), cristalizándose el compuesto espiro durante una noche en un refrigerador.

Rendimiento: 191 mg (47%)

Punto de fusión: 102-104°C

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,18; 24,62; 25,79; 36,46; 36,76; 38,26; 39,25; 41,59; 52,22; 74,39; 108,32; 110,48; 118,02; 119,18; 121,33; 127,42; 127,78; 130,36; 132,45; 135,15; 135,25; 140,55.

5 **Síntesis de {1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}metanonas**



Ciclohexil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}metanona ($R^3 = 4$ -fluorofenilo, $R^{17} =$ ciclohexilo) **23**

10 Se cargó 1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno **17** (75 mg, 0,19 mmol) disuelto en acetonitrilo (2 ml) en un recipiente de vidrio apto para microondas y se irradió en un horno de microondas durante 10 minutos a 120°C con cloruro de ácido ciclohexanoico (35 mg, 0,24 mmol), N-etil-diisopropilamina (31 mg, 0,24 mmol) y DMAP (2 mg, 0,02 mmol). La suspensión formada se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se aspiraron y se concentraron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash con acetato de etilo/hexano (2:1 con 5% de trietilamina).

15 Rendimiento: 73%

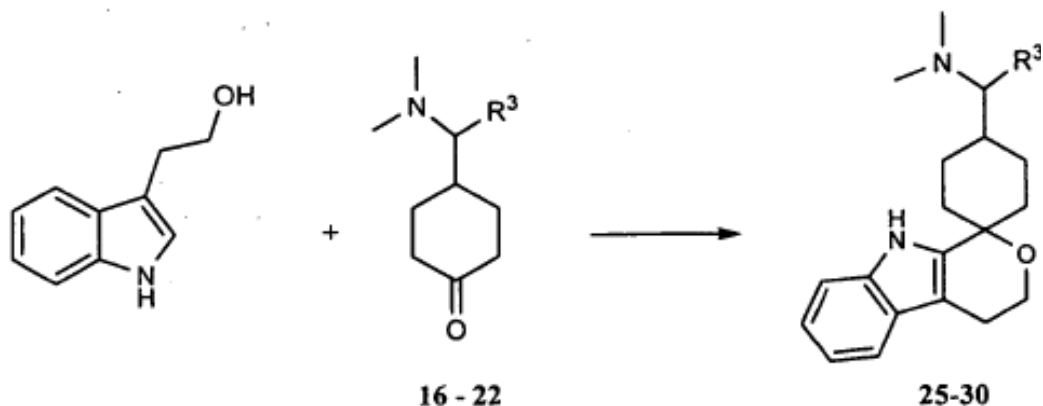
20 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 0,88 - 1,18 (m, 5 H) 1,19 - 1,34 (m, 2 H) 1,35 - 1,45 (m, 2 H) 1,46 - 1,55 (m, 1 H) 1,55 - 1,78 (m, 5 H) 1,77 - 1,90 (m, 1 H) 2,07 (s, 7 H) 2,55 - 2,68 (m, 3 H) 2,70 - 2,84 (m, 1 H) 2,87 - 3,06 (m, 2 H) 3,64 - 3,89 (m, 2 H) 6,92 - 6,93 (m, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 10,69 (s, 1 H)

Fenil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}metanona ($R^3 = 4$ -fluorofenilo, $R^{17} =$ fenilo) **24**

25 Se cargó 1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno **17** (75 mg, 0,19 mmol) disuelto en acetonitrilo (2 ml) en un recipiente de vidrio apto para microondas y se irradió en un horno de microondas durante 10 minutos a 120°C con cloruro de benzoilo (33 mg, 0,24 mmol), N-etil-diisopropilamina (31 mg, 0,24 mmol) y DMAP (2 mg, 0,02 mmol). La suspensión formada se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se aspiraron y se concentraron. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash con acetato de etilo/hexano (2:1 con 5% de trietilamina).

30 Rendimiento: 98%

35 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 1,09 - 1,29 (m, 3 H) 1,45 - 1,57 (m, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 2,05 - 2,20 (m, 7 H) 2,78 - 3,03 (m, 3 H) 3,03 - 3,18 (m, 1 H) 3,44 - 3,66 (m, 2 H) 6,93 (t, $J=7,18$ Hz, 1 H) 7,03 (t, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 4 H) 7,26 (dd, $J=7,93, 5,67$ Hz, 2 H) 7,30 (dd, $J=17,37, 8,31$ Hz, 2 H) 7,39 (t, $J=7,55$ Hz, 3 H) 7,48 (t, $J=7,55$ Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H)

Síntesis de derivados de 1,1-[3-(dimetilamino-(aril)metil)pentametilén]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol**1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 4\text{-fluorofenilo}$) 25**

5 Se disolvieron la cetona **11** (250 mg, 1,0 mmol) y triptofol (161 mg, 1 mmol, Acros, número de pedido 14060) en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadió NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (2:1).

10 Rendimiento: 113 mg (29%)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22,87; 24,75; 26,21; 36,02; 38,45; 41,08; 60,02; 72,62; 74,75; 107,44; 110,98; 114,65; 114,85; 118,36; 119,76; 121,83; 127,35; 130,70; 132,87; 135,78; 139,24; 160,77; 163,19.

Citrato de 1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 3\text{-fluorofenilo}$) 26

15 Se disolvió la cetona **12** (498 mg, 2 mmol) y triptofol (322 mg, 2 mmol, Acros, número de pedido 14060) en cloruro de metileno (20 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (0,18 ml, 2,028 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, el precipitado formado se aspiró se recogió en NaOH 2N (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío.

20 Rendimiento: 460 mg (58%), sólido poroso, 2 diastereoisómeros

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 20,95; 22,21; 22,40; 29,64; 29,75; 31,00; 34,07; 41,10; 43,12; 58,86; 65,03; 71,66; 71,88; 72,05; 73,29; 104,93; 110,74; 114,03; 114,23; 115,69; 115,85; 117,52; 117,79; 118,20; 120,37; 120,49; 125,53; 126,26; 129,61; 129,68; 135,22; 135,33; 137,29; 139,26; 139,66; 160,57; 162,99; 170,94; 174,85.

Citrato de 1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol ($R^3 = \text{fenilo}$) 27

25 Se disolvió la cetona **13** (462 mg, 2 mmol) y triptofol (322 mg, 2 mmol, Acros, número de pedido 14060) en cloruro de metileno (100 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (0,18 ml, 2,03 mmol). La carga se agitó durante 6 horas a TA, se añadió NaOH 2N (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío.

30 Rendimiento: 740 mg (99%), sólido poroso, 2 diastereoisómeros

El residuo se disolvió en etanol (5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (2 mmol). En un refrigerador se depositó un aceite, la solución se decantó y el residuo se mezcló con éter. De este modo se formó un precipitado incoloro, que se aspiró y secó.

Rendimiento: 431 mg (38%), 2 diastereoisómeros

35 Punto de fusión: 162-165°C

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22,55; 22,93; 24,77; 25,59; 25,85; 34,68; 35,08; 37,89; 41,65; 42,72; 59,67; 59,82; 72,34; 72,58; 73,20; 75,05; 107,03; 110,65; 117,98; 118,09; 119,39; 121,46; 126,36; 126,72; 127,02; 127,16; 127,53; 127,78; 129,18; 129,43; 135,19; 135,44; 136,60; 137,57; 138,45; 139,03.

1,1-[3-(dimetilamino-(feniletíl)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = \text{feniletíl}$) 28

Se disolvió la cetona **14** (259 mg, 1,0 mmol) y triptofol (161 mg, 1 mmol, Acros, número de pedido 14060) en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (2:1).

Rendimiento: 187 mg (46%), aceite amarillo

^{13}C -NMR (CDCl_3): 22,59; 25,04; 26,42; 29,36; 35,36; 35,77; 35,84; 39,19; 41,23; 59,73; 68,08; 72,20; 107,00; 110,68; 118,07; 119,37; 121,45; 125,54; 127,01; 128,15; 128,22; 135,45; 138,98; 142,75.

1,1-[3-(dimetilamino-(tiofen-2-il)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 2\text{-tiofeno}$) 29

Se disolvió la cetona **15** (237 mg, 1 mmol) y triptofol (161 mg, 1 mmol, Acros, número de pedido 14060) en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 241 mg (63%), sólido poroso

^{13}C -NMR (CDCl_3): 22,61; 23,60; 24,32; 33,37; 33,46; 36,41; 41,81; 59,82; 60,43; 65,77; 72,34; 72,84; 107,13; 110,72; 118,07; 119,40; 121,50; 123,88; 126,23; 126,42; 126,63; 135,37; 138,77; 140,10.

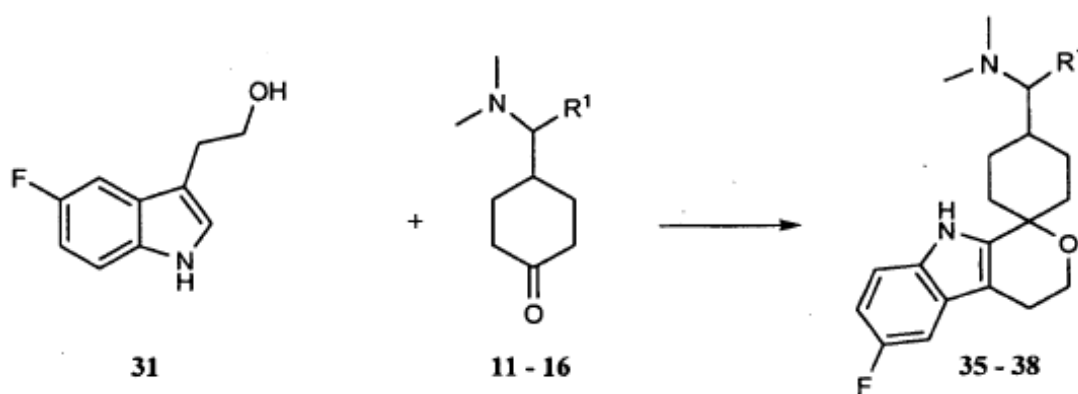
1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 4\text{-clorofenil}$) 30

Se disolvió la cetona **16** (265 mg, 1 mmol) y triptofol (161 mg, 1 mmol, Acros, número de pedido 14060) en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío.

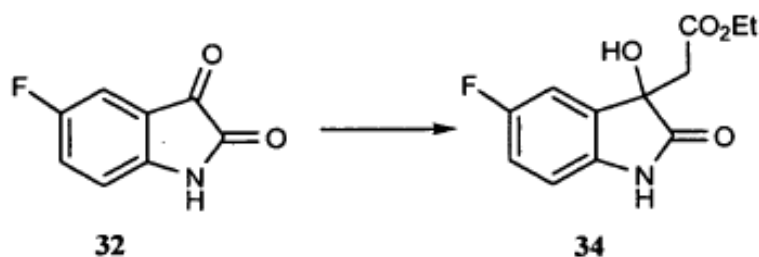
Rendimiento: 404 mg (99%), sólido poroso

^{13}C -NMR (CDCl_3): 22,54; 23,10; 24,38; 25,80; 33,95; 34,16; 34,70; 35,65; 37,95; 41,74; 42,23; 59,68; 59,80; 71,10; 72,29; 74,48; 107,06; 110,66; 118,10; 121,49; 121,62; 127,00; 127,75; 127,96; 130,33; 132,40; 135,32; 135,45; 138,87.

Síntesis de derivados 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(aril)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol



(5-fluor-3-hidroxí-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo **34**

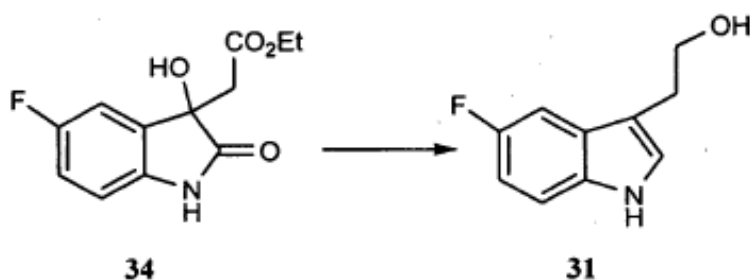


La 5-fluorindolin-3(1H)-ona **32** (10 mmol, Lancaster, número de pedido 14553) se disolvió en una mezcla etanol/piridina/ácido acético (50 ml, 15:5:2), se mezcló con malonato de etil-potasio **33** (1,87 g, 11 mmol) y se calentó durante 14 horas bajo reflujo. El desarrollo de la reacción se controló mediante CCF (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:1). Para la elaboración, la mezcla de disolventes se separó por destilación en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo por agitación con agua (50 ml). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml en cada caso). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2N (50 ml), se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron a 20 ml en vacío. Después se fue añadiendo hexano a la solución hasta que comenzó la cristalización del producto. Para completar la cristalización, la carga se enfrió durante 12 horas a 10°C. El sólido se aspiró y se secó en vacío.

Rendimiento: 89%

Punto de fusión: 133-135°C

2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)etanol **31**



El producto aldol **34** (10 mmol) se disolvió en THF absoluto (20 ml) bajo atmósfera de Ar. A continuación, la carga se mezcló con BH₃·THF (40 ml, solución 1M, 40 mmol) bajo enfriamiento por baño de agua y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante CCF. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml en cada caso). Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El residuo se filtró a través de gel de sílice con acetato de etilo. El producto obtenido después de retirar el disolvente consistía en un aceite suficientemente puro que cristalizó espontáneamente. Los datos ¹H-NMR correspondían a la literatura: T. V. RajanBabu, B. L. Chendard, M. A. Petti, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1704 - 1712.

6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 4$ -fluorofenilo) **35**

Se disolvió la cetona **11** (249 mg, 1,0 mmol) y el derivado de triptofol **31** (179 mg, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 214 mg (52%), sólido poroso

¹³C-NMR (CDCl₃): 22,37; 22,97; 23,07; 25,04; 33,51; 34,11; 34,78; 42,02; 59,68; 71,13; 72,99; 103,10; 103,33; 107,62; 107,66; 109,66; 109,92; 111,19; 111,29; 114,63; 114,84; 127,00; 130,79; 131,88; 133,04; 140,67; 156,52; 159,05; 160,78; 163,22.

6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 3$ -fluorofenilo) **36**

La cetona **12** (249 mg, 1,0 mmol) y el derivado de triptofol **31** (179 mg, 1,0 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la

separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 213 mg (52%), sólido poroso

5 ¹³C-NMR (CDCl₃): 22,37; 23,10; 24,71; 33,68; 33,81; 34,48; 42,01; 59,68; 71,05; 72,91; 103,11; 103,34; 107,57; 107,61; 109,59; 109,86; 111,25; 111,35; 113,97; 114,19; 115,97; 116,17; 125,10; 127,04; 127,13; 129,26; 129,34; 131,90; 140,01; 140,07; 140,75; 156,72; 159,05; 161,47; 163,92.

6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (*R*³ = fenilo) **37**

10 La cetona **13** (231 mg, 1 mmol) y el derivado de triptofol **31** (179 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 215 mg (55%), sólido poroso

15 ¹³C-NMR (CDCl₃): 22,40; 22,74; 23,07; 25,47; 34,31; 34,51; 34,95; 42,68; 59,69; 72,63; 73,15; 103,03; 103,25; 107,56; 107,61; 109,50; 109,76; 111,27; 111,36; 126,86; 126,96; 127,28; 127,92; 129,60; 131,82; 137,78; 140,59; 156,67; 159,00.

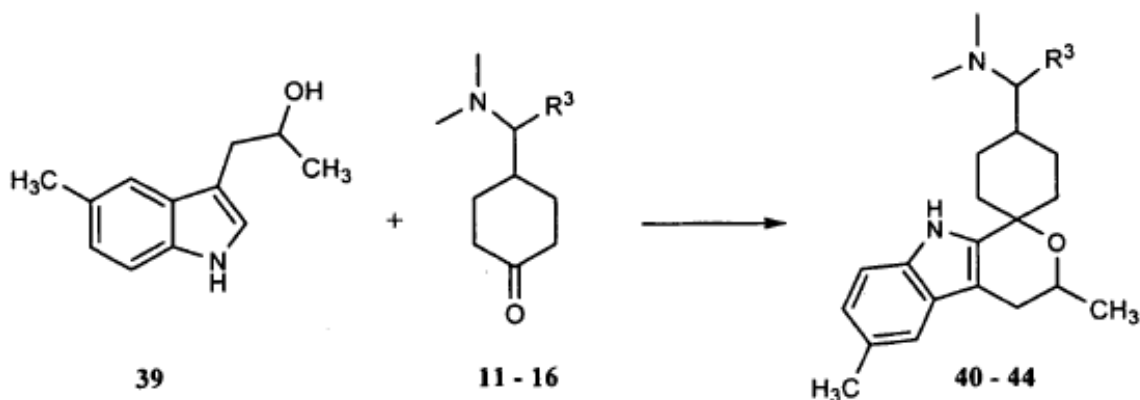
6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (*R*³ = 4-clorofenilo) **38**

20 La cetona **16** (265 mg, 1,0 mmol) y el derivado de triptofol **31** (179 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 160 mg (37%), sólido poroso

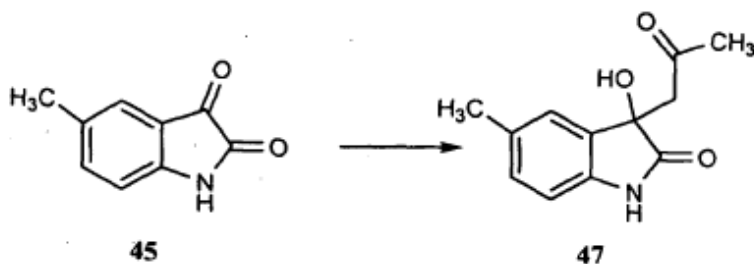
25 ¹³C-NMR (CDCl₃): 22,38; 22,91; 25,00; 26,91; 33,89; 34,10; 34,65; 42,02; 42,23; 59,69; 71,27; 72,97; 103,09; 103,32; 107,64; 107,69; 109,68; 109,95; 111,27; 111,37; 126,98; 127,08; 128,10; 130,75; 131,89; 132,98; 135,88; 140,60; 156,73; 159,06.

Síntesis de derivados 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(aril)metil)-pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol



30 La síntesis del 1-(5-metil-1H-indol-3-il)propan-2-ol **39** se llevó a cabo de forma análoga al método descrito por S.J. Garden, R. B. da Silva y A.C. Pinto en *Tetrahedron* **2002**, 58, 8399-8412.

3-hidroxi-5-metil-3-(2-oxopropil)-1,3-dihidroindol-2-ona **47**

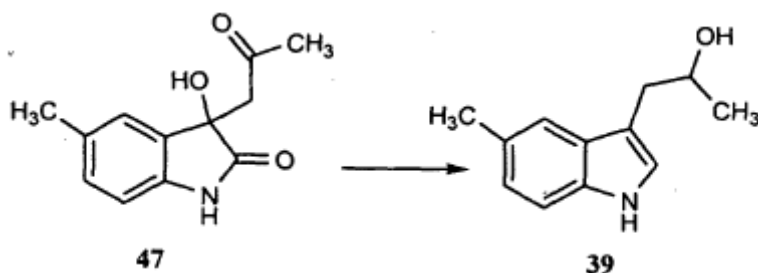


Una 5-metilisatina **45** (10 mmol, Lancaster, número de pedido 8009) se disolvió en acetona **46** (50 ml), se mezcló con K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante CCF (eluyente: acetato de etilo). Para la elaboración, la solución de reacción se concentró a 40 ml en vacío, con lo que comenzó a precipitar el producto en la solución resultante. Para completar la precipitación, la solución se enfrió a aproximadamente $10^\circ C$ en un refrigerador durante una noche. El producto precipitado se aspiró y se secó en vacío. Eliminando por completo la acetona y disolviendo el residuo resultante en acetato de etilo se pudo aislar más producto de reacción. El sólido formado durante la precipitación subsiguiente con hexano se aspiró y se secó en vacío.

10 Rendimiento: 74%

Punto de fusión: $158^\circ C$

1-(5-metil-1H-indol-3-il)propan-2-ol **39**



El producto aldol **47** (10 mmol) se disolvió en THF absoluto (20 ml) bajo atmósfera de Ar. A continuación, la carga se mezcló con $BH_3 \cdot xTHF$ (30 ml, solución 1M, 30 mmol) bajo enfriamiento por baño de agua y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante CCF. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y H_2O (50 ml). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml en cada caso). Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se filtró a través de gel de sílice con acetato de etilo. El producto crudo obtenido después de retirar el disolvente se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano: 1:2).

Rendimiento: 78%

3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentameten]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 4$ -fluorofenilo) **40**

La cetona **11** (249 mg, 1,0 mmol) y el derivado de triptofol **39** (189 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron $NaOH$ 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (2:1).

30 Rendimiento: 209 mg (50%), sólido poroso

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 22,13; 22,35; 23,50; 24,87; 25,77; 26,00; 26,21; 26,75; 27,34; 30,30; 30,61; 33,68; 34,28; 35,42; 36,08; 38,29; 38,45; 42,04; 42,07; 42,52; 42,62; 65,65; 65,75; 72,92; 74,68; 77,44; 107,61; 110,62; 114,55; 114,58; 114,78; 115,07; 118,06; 118,17; 123,12; 123,30; 127,49; 128,88; 130,73; 130,81; 130,97; 131,04; 132,80; 132,86; 132,89; 134,14; 134,30; 139,65; 160,75; 163,17.

35 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentameten]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 3$ -fluorofenilo) **41**

5 La cetona **12** (249 mg, 1 mmol) y el derivado de triptofol **39** (189 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 277 mg (65%), sólido poroso

¹³C-NMR (CDCl₃): 21,55; 21,80; 22,02; 23,35; 25,25; 30,05; 33,21; 33,87; 34,90; 35,49; 38,01; 41,71; 42,10; 42,18; 65,43; 71,24; 75,57; 75,33; 74,70; 107,32; 110,32; 113,84; 114,04; 115,87; 116,07; 117,76; 122,81; 122,93; 125,00; 126,69; 128,60; 129,07; 129,16; 133,87; 138,97; 140,04; 140,09; 161,27; 163,70.

10 **Citrato de 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (R³ = fenilo) 42**

15 La cetona **13** (231 mg, 1 mmol) y el derivado de triptofol **39** (189 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (0,09 ml, 1,014 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadió NaOH 2N (2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El aceite que quedó se disolvió en etanol (3 ml) y se mezcló con ácido cítrico (1,2 mmol). Dado que no se cristalizó ningún sólido, la solución se concentró, se sometió a ebullición con acetonitrilo (20 ml) y los cristales formados se aspiraron.

Rendimiento: 160 mg (27%), 2 diastereoisómeros

Punto de fusión: 245-250°C

20 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 20,77; 21,22; 21,77; 22,22; 22,63; 27,88; 29,66; 31,01; 31,98; 32,22; 36,69; 40,94; 43,55; 64,65; 65,49; 71,66; 72,34; 104,72; 110,39; 117,13; 121,80; 126,36; 126,46; 127,24; 127,75; 129,29; 133,85; 139,89; 170,90; 175,90; 175,48.

3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (R³ = fenetilo) 43

25 La cetona **14** (259 mg, 1,0 mmol) y el derivado de triptofol **39** (189 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (2:1).

Rendimiento: 159 mg (37%), sólido poroso

30 ¹³C-NMR (CDCl₃): 21,93; 24,95; 26,41; 29,42; 30,06; 34,13; 35,38; 35,58; 38,09; 39,29; 41,21; 65,42; 68,11; 68,26; 72,51; 107,13; 110,32; 117,84; 122,81; 125,56; 127,22; 128,18; 128,21; 128,56; 134,03; 139,40; 142,85; 142,89.

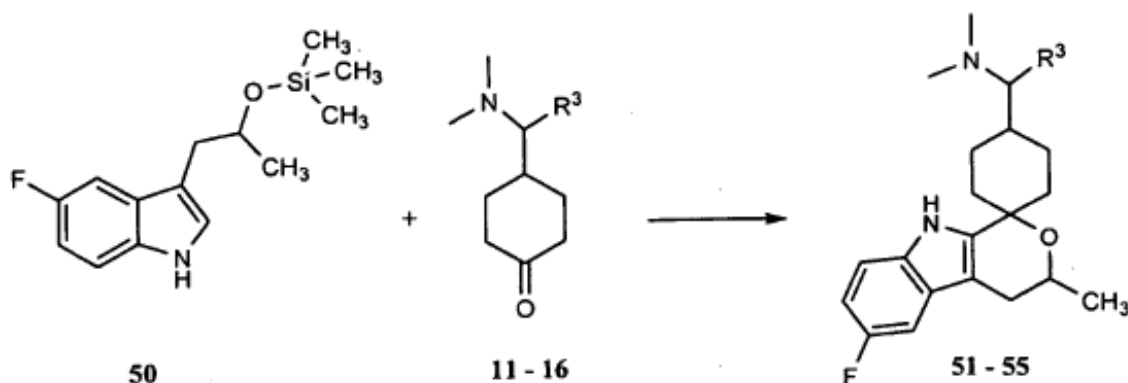
3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (R³ = 4-clorofenilo) 44

35 La cetona **16** (265 mg, 1 mmol) y el derivado de triptofol **39** (189 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 300 mg (68%), sólido poroso

40 ¹³C-NMR (CDCl₃): 21,55; 22,01; 23,39; 24,59; 25,43; 25,82; 27,03; 29,99; 30,04; 30,29; 33,39; 33,86; 33,95; 34,84; 35,00; 35,80; 37,76; 37,98; 41,65; 41,71; 42,22; 42,33; 65,36; 65,43; 71,25; 72,57; 73,39; 74,43; 107,14; 107,33; 110,29; 117,72; 122,81; 123,01; 126,61; 127,20; 127,69; 128,56; 130,37; 132,40; 132,80; 133,86; 134,02; 135,27; 135,38; 135,81; 138,82; 139,29.

Síntesis de derivados 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(aril)metil)-pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol



5-fluor-3-hidroxi-3-(2-oxopropil)-1,3-dihidroindol-2-ona 48

5 Una 5-fluoroisatina **32** (10 mmol, Lancaster, número de pedido 14553) se disolvió en acetona **46** (50 ml), se
mezcló con K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se
controló mediante CCF (eluyente: acetato de etilo). Para la elaboración, la acetona se retiró por completo en vacío. El
residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de gel de sílice con acetato de etilo. El filtrado se concentró a
10 20 ml y se mezcló con hexano hasta que comenzó la precipitación. Para completar la precipitación, la solución se enfrió
a aproximadamente $10^\circ C$ en un refrigerador durante una noche. El producto precipitado se aspiró y se secó en vacío. El
producto crudo así obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano (1:4).

Rendimiento: 90%

Punto de fusión: $153-155^\circ C$

15 Los datos ^1H-NMR correspondían a la literatura: G.K. Jnasneshwara, V.H. Deshpande, *Synthetic Communn.* **1999**, 29,
20, 3627 - 3633.

1-(5-fluor-1H-indol-3-il)propan-2-ol 49

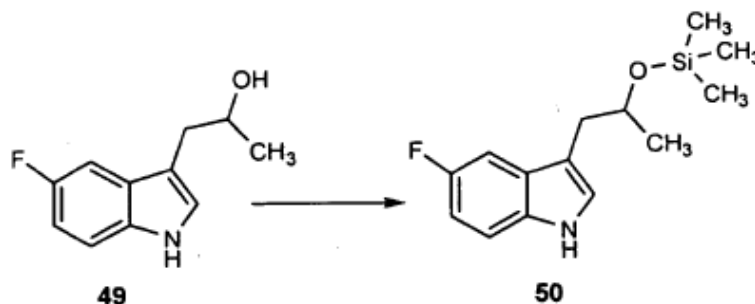
20 El producto de aldol **48** (10 mmol) se disolvió en THF absoluto (20 ml) bajo atmósfera de Ar. A continuación, la
carga se mezcló con $BH_3 \cdot THF$ (30 ml, solución 1M, 30 mmol) bajo enfriamiento por baño de agua y la mezcla se agitó
durante 4 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante CCF. Una vez finalizada la
reacción, la solución de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y H_2O (50 ml). Después de la
separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml en cada caso). Las fases
orgánicas combinadas se secaron mediante Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se filtró a través de gel de
sílice con acetato de etilo. El producto obtenido después de retirar el disolvente consistía en un aceite suficientemente
puro que cristalizó espontáneamente.

25 Rendimiento: 92%

Punto de fusión: $74 - 76^\circ C$

Eventualmente es necesario activar los 3-(2-hidroxi-propil)-1H-indoles obtenidos para la síntesis subsiguiente de
los compuestos espiro. Esto se lleva a cabo mediante sililación de la función alcohol.

5-fluor-3-(2-trimetilsilaniloxi-propil)-1H-indol 50



30

El alcohol **49** (10 mmol) se disolvió en THF absoluto (15 ml) bajo exclusión de humedad, se mezcló con trimetilclorosilano (2,1 ml, 15,3 mmol) y hexametildisilazano (4,9 ml, 23,3 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló por cromatografía de capa fina. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se retiró en vacío. A continuación, el residuo que quedó en forma de un aceite viscoso se recogió en dietil éter (30 ml) y se mezcló con NaHCO₃ saturado (30 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O (15 ml en cada caso). Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto obtenido presentaba al principio forma de un aceite, que cristalizó espontáneamente. Para una mayor purificación, el producto crudo obtenido se recrystalizó a partir de hexano.

Rendimiento: 88%

10 Punto de fusión: 56 - 58°C

6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 4$ -fluorofenilo) **51**

La cetona **11** (249 mg, 1,0 mmol) y el derivado de triptofol **50** (265 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (2:1).

Rendimiento: 348 mg (82%), sólido poroso

¹³C-NMR (CDCl₃): 21,74; 21,94; 24,31; 24,52; 25,61; 25,83; 27,01; 29,85; 30,28; 33,36; 33,83; 37,70; 37,91; 38,09; 41,68; 41,71; 42,33; 65,27; 72,57; 74,34; 103,06; 103,29; 107,84; 107,87; 109,20; 109,46; 111,07; 111,16; 114,23; 114,43; 127,30; 127,40; 130,39; 130,46; 130,65; 132,17; 132,50; 141,21; 156,50; 158,82; 160,42; 162,85.

6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = 3$ -fluorofenilo) **52**

La cetona **12** (249 mg, 1 mmol) y el derivado de triptofol **50** (265 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 80 mg (19%), sólido poroso

¹³C-NMR (CDCl₃): 21,74; 21,94; 24,31; 24,52; 25,61; 25,83; 27,01; 29,85; 30,28; 33,36; 33,83; 37,70; 37,91; 38,09; 41,68; 41,71; 42,33; 65,27; 72,57; 74,34; 103,06; 103,29; 107,84; 107,87; 109,20; 109,46; 111,07; 111,16; 114,23; 114,43; 127,30; 127,40; 130,39; 130,46; 130,65; 132,17; 132,50; 141,21; 156,50; 158,82; 160,42; 162,85.

6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = \text{fenilo}$) **53**

La cetona **13** (231 mg, 1 mmol) y el derivado de triptofol **50** (265 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 128 mg (31%), sólido poroso

¹³C-NMR (CDCl₃): 21,74; 21,96; 22,81; 24,61; 25,61; 25,94; 27,01; 29,87; 30,29; 33,99; 35,30; 35,90; 37,77; 37,90; 41,65; 42,75; 42,87; 65,27; 65,36; 72,60; 72,97; 75,28; 102,89; 103,31; 107,84; 108,00; 109,28; 109,54; 111,06; 111,26; 126,74; 127,33; 127,49; 127,78; 129,20; 129,49; 131,92; 132,15; 136,56; 137,79; 140,61; 141,31; 156,50; 158,83.

6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol ($R^3 = \text{fenetilo}$) **54**

La cetona **14** (259 mg, 1,0 mmol) y el derivado de triptofol **50** (265 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (2:1).

Rendimiento: 149 mg (34%), sólido poroso

¹³C-NMR (CDCl₃): 21,74; 21,94; 24,31; 24,52; 25,61; 25,83; 27,01; 29,85; 30,28; 33,36; 33,83; 37,70; 37,91; 38,09; 41,68; 41,71; 42,33; 65,27; 72,57; 74,34; 103,06; 103,29; 107,84; 107,87; 109,20; 109,46; 111,07; 111,16; 114,23; 114,43; 127,30; 127,40; 130,39; 130,46; 130,65; 132,17; 132,50; 141,21; 156,50; 158,82; 160,42; 162,85.

5 **6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilén]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (R³ = 4-clorofenilo) 55**

10 La cetona **16** (265 mg, 1 mmol) y el derivado de triptofol **50** (265 mg, 1 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) bajo argón y se mezclaron con ácido metanosulfónico (106 mg, 1,1 mmol). La carga se agitó durante una noche a TA, se añadieron NaOH 1N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 93 mg (21%), sólido poroso

¹³C-NMR (CDCl₃): 21,61; 24,27; 25,41; 25,61; 26,88; 29,72; 30,15; 33,81; 37,58; 37,78; 41,52; 42,34; 43,44; 65,28; 75,52; 74,34; 103,17; 103,40; 107,95; 108,00; 109,35; 109,61; 111,14; 111,24; 127,39; 127,49; 127,84; 128,08; 130,49; 130,75; 132,23; 132,56; 135,23; 141,26; 156,69; 159,01.

15 Síntesis automática

20 En un recipiente de reacción de vidrio apto para microondas se introdujo 1 ml del derivado de 1,1[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno (0,1M en DCM, 100 μmol) y se mezcló con 1 ml de la solución de cloruro de ácido correspondiente (0,2M en DCM, 200 μmol) y 0,5 ml de solución de N-etildiisopropilamina (0,4M, 200 μmol). A continuación, el recipiente de reacción de vidrio apto para microondas se selló y se irradió durante 10 minutos a 120°C en el horno de microondas (Biotage) (agitación previa 10 s, nivel de absorción normal).

Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se transfirió a un recipiente graduado y se concentró hasta sequedad en un GeneVac. La purificación se llevó a cabo mediante RP-HPLC.

25 Mediante este método se sintetizaron los siguientes compuestos. La analítica se realizó mediante espectrometría de masas.

Nº	Nombre	M/z
56	1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona	472,4 [M ⁺ +1]
57	2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	552,4 [M ⁺ +1]
58	1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona	329,4 [M ⁺ +1]
59	2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	518,4 [M ⁺ +1]
60	2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	542,4; 544,4 [M ⁺ +1]
61	1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ona	531,3; 533,3 [M ⁺ +1] 266,4; 268,4
62	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona	490,4 [M ⁺ +1]
63	2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	570,4 [M ⁺ +1]
64	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona	536,4 [M ⁺ +1]
65	2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilén]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	560,3; 562,3 [M ⁺ +1]

ES 2 368 266 T3

Nº	Nombre	M/z
66	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona	490,4 [M ⁺ +1]
67	2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	570,4 [M ⁺ +1]
68	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona	536,4 [M ⁺ +1]
69	2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	502,4 [M ⁺ +1]
70	2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	560,3; 562,3 [M ⁺ +1]
71	2-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	552,3 [M ⁺ +1]
72	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ona	556,3, 558,3 [M ⁺ +1]
73	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona	506,4, 508,3 [M ⁺ +1]
74	2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	586,4, 588,3 [M ⁺ +1]
75	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona	552,4, 554,2 [M ⁺ +1]
76	2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	518,4, 520,4 [M ⁺ +1]
77	2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	576,3, 578,3 [M ⁺ +1]
78	2-(1-benzotien-1-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	568,3, 570,3 [M ⁺ +1]
79	2-acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	416,3 [M ⁺ +1]
80	1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilprop-2-en-1-ona	504,3 [M ⁺ +1]
81	2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	446,3 [M ⁺ +1]
82	2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	498,3 [M ⁺ +1]
83	2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	522,3 [M ⁺ +1]
84	acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	434,3 [M ⁺ +1]
85	2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	516,4 [M ⁺ +1]
86	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilprop-2-en-1-ona	522,4 [M ⁺ +1]
87	2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	516,4 [M ⁺ +1]

ES 2 368 266 T3

Nº	Nombre	M/z
88	2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	540,3 [M ⁺ +1]
89	acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	434,3 [M ⁺ +1]
90	2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	516,3 [M ⁺ +1]
91	2-(ciclopropilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	460,3 [M ⁺ +1]
92	2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	464,3 [M ⁺ +1]
93	2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	516,3 [M ⁺ +1]
94	2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	540,3 [M ⁺ +1]
95	2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	532,3, 534,4 [M ⁺ +1]
96	2-(ciclopropilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	476,3, 478,3 [M ⁺ +1]
97	2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	480,3, 482,3 [M ⁺ +1]
98	2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	532,2, 534,2 [M ⁺ +1]
99	2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	556,3, 558,3 [M ⁺ +1]
100	2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	499,7 [M ⁺ +1]
101	2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	443,6 [M ⁺ +1]
102	2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	429,6 [M ⁺ +1]
103	2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	533,7 [M ⁺ +1]
104	2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	509,7 [M ⁺ +1]
105	2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	568,2 [M ⁺ +1]
106	2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	517,7 [M ⁺ +1]
107	2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	461,6 [M ⁺ +1]
108	2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	447,6 [M ⁺ +1]
109	2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	487,7 [M ⁺ +1]

ES 2 368 266 T3

Nº	Nombre	M/z
110	2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	527,7 [M ⁺ +1]
111	2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	517,7 [M ⁺ +1]
112	2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	461,6 [M ⁺ +1]
113	2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	447,6 [M ⁺ +1]
114	2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	551,7 [M ⁺ +1]
115	2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	487,7 [M ⁺ +1]
116	2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	527,7 [M ⁺ +1]
117	2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	586,2 [M ⁺ +1], 588,2
118	2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	534,2 [M ⁺ +1], 536,2
119	2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	478,1 [M ⁺ +1], 480,1
120	2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	464,1 [M ⁺ +1], 466,1
121	2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	568,2 [M ⁺ +1], 570,1
122	2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	504,1 [M ⁺ +1], 506,1
123	2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	544,1 [M ⁺ +1], 546,1
124	2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	602,6 [M ⁺ +1], 604,6, 606,6
125	2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	469,7 [M ⁺ +1]
126	2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	540,3 [M ⁺ +1]
127	2-(2-fenoxipropanoíl)-[1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	540,3 [M ⁺ +1]
128	2-[5-metilbenzotien-2-ilcarbonil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	566,3 [M ⁺ +1]
129	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-metilbutan-1-ona	476,3 [M ⁺ +1]
130	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilpropan-1-ona	524,3 [M ⁺ +1]
131	2-(3-fenilpropanoíl)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	506,3 [M ⁺ +1], 508,3

Nº	Nombre	M/z
132	2-[(3-bromofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	556,3 [M ⁺ +1], 558,3
133	2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	556,3 [M ⁺ +1], 558,3
134	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3-metilbutan-1-ona	492,3 [M ⁺ +1], 494,3
135	(3-fenilpropanoil)-1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	540,3 [M ⁺ +1], 542,3
136	2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	522,3 [M ⁺ +1]
137	2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	522,3 [M ⁺ +1]
138	1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3-metilbutan-1-ona	458,3 [M ⁺ +1]
139	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-2-etilbutan-1-ona	490,3 [M ⁺ +1]
140	2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	540,3 [M ⁺ +1]
141	2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}	540,3 [M ⁺ +1]
142	1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3-fenilpropan-1-ona	524,3 [M ⁺ +1]

Análisis de la eficacia de los compuestos según la invención

5 Método para determinar la afinidad por el receptor opiáceo μ humano

La afinidad de receptor por el receptor opiáceo μ humano se determina en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, unas series de diluciones de las sustancias a ensayar se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 μ g de proteína por 250 μ l de carga de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor opiáceo μ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona (NET719, firma PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amesham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 μ l. Como tampón de incubación se utilizan 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añaden además 100 μ mol/l de naloxona. Después de transcurrir noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugan durante 20 minutos a 1.000 g y se mide la radiactividad en un β -Counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo μ humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 μ mol/l, y se indica como la inhibición porcentual de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de las sustancias de prueba se calculan las concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. A través de una conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i para las sustancias de ensayo.

Inhibición de la reabsorción de noradrenalina (NA) y serotonina (5HT)

Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray

y V.P. Whittaker (1962), J. Anat. **76**, 79-88). Para la reabsorción de NA, estas partículas vesiculares se aíslan del hipotálamo de cerebros de ratas macho.

En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **46** (III), 1029-1036).

5 **Writhing inducido por fenilquinona**

El análisis de la eficacia analgésica se llevó a cabo en ratones mediante el test Writhing inducido por fenilquinona (modificado según I. C. Hendershot y J. Forsaith (1959) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **125**, 237 - 240). Para ello se utilizaron ratones NMRI macho con un peso de 25 a 30 g. Se formaron grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de la administración intravenosa de las sustancias de prueba, recibieron una administración vía intraperitoneal de 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de fenilquinona al 0,02% (Phenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución mediante adición de un 5% de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador de pulsador se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por dolor (denominados reacciones Writhing, es decir, presión del cuerpo con extensión de las extremidades traseras) de 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales a los que sólo se les administró una solución Cremophor al 5%. Todas las sustancias se analizaron en la dosis estándar de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de las reacciones Writhing por una sustancia se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \frac{\text{Reacciones Writhing en animales tratados}}{\text{Reacciones Writhing en animales control}} \times 100$$

Todos los compuestos según la invención analizados mostraron un marcado efecto analgésico.

20 **Tabla 1:** Inhibición de la reabsorción de noradrenalina de los compuestos **18 – 21; 26 - 28; 35; 38; 53**

	X	R ³	R ⁵	R ⁸	Reabsorción de noradrenalina, % inhibición [10 µM]
18	NH	3-fluorofenilo	H	H	58
19	NH	Fenilo	H	H	65
20	NH	Fenetilo	H	H	91
21	NH	2-tiofeno	H	H	50
26	O	3-fluorofenilo	H	H	49
27	O	fenilo	H	H	64
28	O	fenetilo	H	H	52
35	O	4-fluorofenilo	F	H	50
38	O	4-clorofenilo	F	H	59
53	O	fenilo	F	CH ₃	47

Tabla 2: Inhibición de la reabsorción de 5HT de los compuestos **17 - 22; 25 - 30; 35; 37; 38; 40; 42; 51 - 54**

	X	R ³	R ⁵	R ⁸	Reabsorción de serotonina, % inhibición [10 µM]
17	NH	4-fluorofenilo	H	H	83
18	NH	3-fluorofenilo	H	H	64
19	NH	fenilo	H	H	91
20	NH	fenetilo	H	H	84
21	NH	2-tiofeno	H	H	72

	X	R ³	R ⁵	R ⁸	Reabsorción de serotonina, % inhibición [10 µM]
22	NH	4-clorofenilo	H	H	76
25	O	4-fluorofenilo	H	H	68
26	O	3-fluorofenilo	H	H	59
27	O	fenilo	H	H	73
28	O	fenetilo	H	H	57
29	O	2-tiofeno	H	H	45
30	O	4-clorofenilo	H	H	56
35	O	4-fluorofenilo	F	H	55
37	O	fenilo	F	H	68
38	O	4-clorofenilo	F	H	57
40	O	4-fluorofenilo	CH ₃	CH ₃	47
42	O	fenilo	CH ₃	CH ₃	64
51	O	4-fluorofenilo	F	CH ₃	39
52	O	3-fluorofenilo	F	CH ₃	68
53	O	fenilo	F	CH ₃	60
54	O	fenetilo	F	CH ₃	55

Tabla 3: Afinidad µ de los compuestos 17 – 22; 25 – 30; 35 – 80; 40 – 44; 51 – 55

	X	R ³	R ⁵	R ⁸	Recep. opioide µ [1 µM], % inhib.	Recep. opioide µ, Ki [µM]
17	NH	4-fluorofenilo	H	H	46	n.d.
18	NH	3-fluorofenilo	H	H	74	0,260
19	NH	fenilo	H	H	81	0,180
20	NH	fenetilo	H	H	97	0,034
21	NH	2-tiofeno	H	H	62	n.d.
22	NH	4-clorofenilo	H	H	33	n.d.
25	O	4-fluorofenilo	H	H	86	0,350
26	O	3-fluorofenilo	H	H	94	0,033
27	O	fenilo	H	H	99	0,026
28	O	fenetilo	H	H	92	0,110
29	O	2-tiofeno	H	H	99	0,015
30	O	4-clorofenilo	H	H	84	0,170
35	O	4-fluorofenilo	F	H	98	0,067

	X	R ³	R ⁵	R ⁸	Recep. opioide μ [1 μ M], % inhib.	Recep. opioide μ , Ki [μ M]
36	O	3-fluorofenilo	F	H	102	0,046
37	O	fenilo	F	H	74	0,037
38	O	4-clorofenilo	F	H	84	0,260
40	O	4-fluorofenilo	CH ₃	CH ₃	68	n.d.
41	O	3-fluorofenilo	CH ₃	CH ₃	88	0,300
42	O	fenilo	CH ₃	CH ₃	101	0,029
43	O	fenetilo	CH ₃	CH ₃	42	n.d.
44	O	4-clorofenilo	CH ₃	CH ₃	72	0,490
51	O	4-fluorofenilo	F	CH ₃	46	n.d.
52	O	3-fluorofenilo	F	CH ₃	53	n.d.
53	O	fenilo	F	CH ₃	97	0,082
54	O	fenetilo	F	CH ₃	21	n.d.
55	O	4-clorofenilo	F	CH ₃	58	n.d.

Tabla 4: Writhing inducido por fenilquinona

Ejemplo n°	% de inhibición de la reacción Writhing (dosificación en mg/kg vía intravenosa)
17	52 (10)
20	45 (10)
27	53 (10)
29	73 (10)
30	45 (10)
41	40 (10)
44	48 (10)

5 Afinidad por el receptor opioide μ de los compuestos producidos mediante síntesis automática (mediciones únicas con una concentración de ensayo de 1 μ M)

	Receptor opioide μ , [1 μ mol], % de inhibición
56	36
57	55
58	50
59	29
60	26

ES 2 368 266 T3

	Receptor opioide μ , [1 μ mol], % de inhibición
61	6
62	12
63	29
64	15
65	17
66	26
67	25
68	19
69	26
70	31
71	-
72	24
73	24
74	37
75	13
76	15
77	17
78	11
79	4
80	41
81	0
82	31
83	50
84	41
85	50
86	12
87	-
88	11
89	10
90	-
91	25
92	22
93	19
94	32

ES 2 368 266 T3

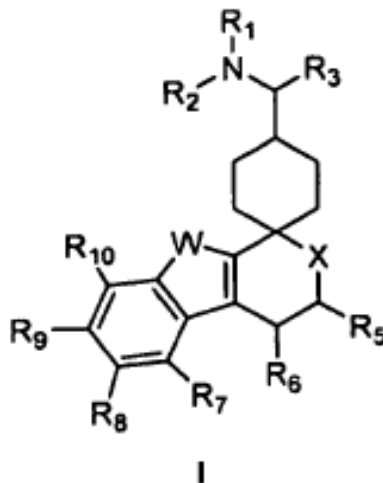
	Receptor opioide μ , [1 μ mol], % de inhibición
95	18
96	18
97	20
98	21
99	35
100	65
101	74
102	55
103	13
104	39
105	-
106	-
107	-
108	-
109	21
110	14
111	13
112	-
113	13
114	-
115	-
116	20
117	-
118	35
119	40
120	29
121	-
122	-
123	20
124	-
125	29
126	50
127	55
128	16

ES 2 368 266 T3

	Receptor opioide μ , [1 μ mol], % de inhibición
129	74
130	49
131	51
132	65
133	71
134	47
135	38
136	75
137	68
138	58
139	25
140	47
141	47
142	30

REIVINDICACIONES

1. Derivado de ciclohexano espirocíclico de fórmula general I,



donde

- 5 R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo;
- o los grupos R¹ y R² representan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;
- siendo R¹¹ igual a H, alquilo(C₁₋₅) o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃);
- 10 R³ representa fenilo o tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); un grupo fenilo unido a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆);
- 15 W representa NR⁴, O o S; y
- R⁴ representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃); COR¹², CSR¹², SO₂R¹²;
- 20 siendo R¹² igual a H, alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃); (CHR^a)_qOR¹³, q = 0, 1 o 2, y R^a = H, metilo o etilo; NR¹⁴R¹⁵;
- 25 R⁵ representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³, cicloalquilo(C₃₋₈) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- 30 R⁶ representa H, OR¹³, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- 35 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, alquilo(C₁₋₅), fenilo o bencilo;

siendo R¹³ igual a H, alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

R¹⁴ y R¹⁵ representan, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₅); o R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; siendo R¹⁶ igual a H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado;

X representa O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷; donde R¹⁷ representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; COR¹² o SO₂R¹²;

en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₆), no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo; o R¹ y R² representan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₅.
3. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 2, caracterizado porque R¹ y R² representan CH₃.
4. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R³ representa fenilo sustituido de forma simple con Cl o F o no sustituido, fenetilo o tienilo.
5. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁵ representa H o CH₃.
6. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁶ representa H.
7. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque los grupos R⁸ y R⁹ representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₅), F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ o NO₂, mientras que los grupos R¹⁰ y R⁷ son H.
8. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁸ representa H, F o CH₃, mientras que los grupos R⁷, R⁹ y R¹⁰ son H.
9. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹⁷ representa H o COR¹².
10. Derivado de ciclohexano sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹² representa fenilo, fenetilo, fenetenilo, 1-metilfenetenilo o bencilo, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); tienilo o benzotienilo, en caso dado puentado a través de una cadena CH₂ o CH₂CH₂, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, alquilo(C₁₋₆); o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en caso dado puentado a través de una cadena CH₂ o CH₂CH₂, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo; (CHR^a)_qOR¹³, q = 1 o 2, y R^a = H o metilo;
11. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1 del siguiente grupo:
 - 17) 1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 - 18) 1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 - 19) 1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 - 20) citrato de 1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 - 21) 1,1-[3-(dimetilamino-(tiofen-2-il)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 - 22) 1,1-[3-(4-clorofenil-(dimetilamino)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
 - 23) ciclohexil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-metanona

- 24) fenil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-metanona
- 25) 1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
- 26) 1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
- 27) citrato de 1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4-b]indol
- 5 28) 1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
- 29) 1,1-[3-(dimetilamino-(tiofen-2-il)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
- 30) 1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
- 35) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 36) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 10 37) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol
- 38) 6-fluor-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 40) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 41) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 42) citrato de 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 15 43) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 44) 3,6-dimetil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 51) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 52) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 53) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(fenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 20 54) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(feniletil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 55) 6-fluor-3-metil-1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 56) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona
- 57) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 25 58) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 59) 2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 60) 2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 61) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ona
- 30 62) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona
- 63) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 35 64) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 65) 2-[(4-clorofenoxi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 66) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona

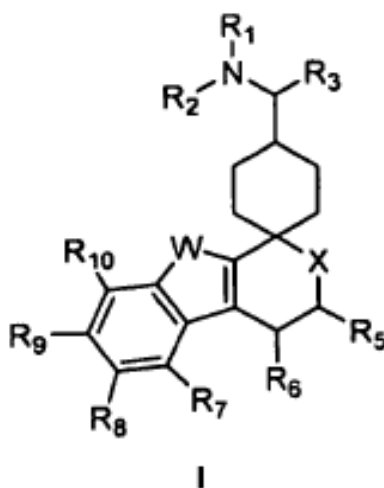
- 67) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 68) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 5 69) 2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 70) 2-[(4-clorofenoksi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 71) 2-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 10 72) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-(2-clorofenil)prop-2-en-1-ona
- 73) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3,3-dimetilbutan-1-ona
- 15 74) 2-[(3,4-dimetoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 75) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-metil-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 76) 2-(ciclohexilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 77) 2-[(4-clorofenoksi)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 20 78) 2-(1-benzotien-1-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 79) 2-acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 80) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 81) 2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 25 82) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 83) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 84) acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 85) 2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 30 86) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilprop-2-en-1-ona
- 87) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 88) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 89) acetil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 35 90) 2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 91) 2-(ciclopropilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 92) 2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 93) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 40 94) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 95) 2-(3-ciclopentilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}

- 96) 2-(ciclopropilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 97) 2-(metoxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 98) 2-(2-tienilacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 99) 2-(benciloxiacetil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 5 100) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 101) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 102) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 103) 2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 104) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 10 105) 2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 106) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 107) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 108) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 15 109) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 110) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 111) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 112) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 113) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 20 114) 2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 115) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 116) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 25 117) 2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 118) 2-(2-etilhexanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 119) 2-isobutiril-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 120) 2-propionil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 30 121) 2-(1-benzotien-3-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 122) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 123) 2-[(4-fluorofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 124) 2-(3-cloro-1-benzotien-2-ilcarbonil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 35 125) 2-ciclopentilcarbonil-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 126) 2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 127) 2-(2-fenoxipropanoíl)-[1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}

- 128) 2-[5-metilbenzotien-2-ilcarbonil]-{1,1-[3-dimetilamino-(3-fluorofenil)metil]-pentametilen}-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}ç
- 129) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-metilbutan-1-ona
- 5 130) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(3-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilpropan-1-ona
- 131) 2-(3-fenilpropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 132) 2-[(3-bromofenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 133) 2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 10 134) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-metilbutan-1-ona
- 135) (3-fenilpropanoil)-1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-clorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 136) 2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 137) 2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 138) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-fenilmetil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-2-il}-3-metilbutan-1-ona
- 15 139) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-2-etilbutan-1-ona
- 140) 2-[(3-metoxifenil)acetil]-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 141) 2-(2-fenoxipropanoil)-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)-pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno}
- 20 142) 1-{1,1-[3-(dimetilamino-(4-fluorofenil)metil)pentametilen]-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoren-2-il}-3-fenilpropan-1-ona

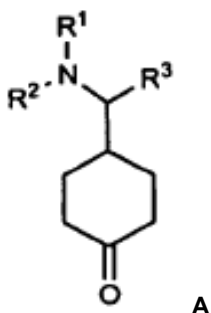
en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

12. Procedimiento para preparar un derivado de ciclohexano espirocíclico de fórmula I



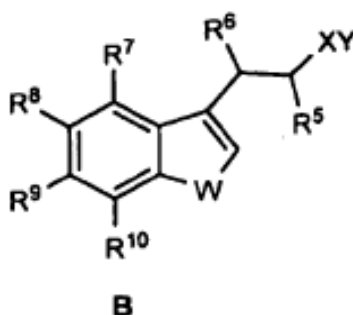
25

donde los grupos R¹-R¹⁰ y W y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en el que un educto de fórmula A



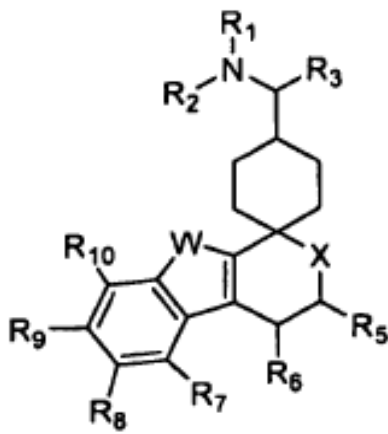
se somete a reacción bajo adición de ácido o de su éster trimetilsilílico, por ejemplo éster trimetilsilílico de ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, por ejemplo dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dietil éter o nitrometano, con un educto de fórmula general B

5



teniendo los grupos R^1 - R^{10} y W el significado indicado en la reivindicación 1 y siendo Y igual a H o trimetilsililo.

13. Procedimiento para preparar derivados de ciclohexano espirocíclicos según la fórmula I



10

donde los grupos R^1 - R^{10} y W tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y X representa NR^{17} y R^{17} COR^{12} o SO_2R^{12} , procedimiento en el que un derivado de ciclohexano espirocíclico donde X representa NH se somete a reacción con un anhídrido o un cloruro de ácido bajo adición de una base, por ejemplo trietilamina, preferentemente bajo irradiación con microondas.

- 15 14. Medicamento que contiene al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, en caso dado en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles, y que en caso dado contiene aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

- 20 15. Utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, en caso dado en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de

un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

- 5 **16.** Utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, en caso dado en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento de la depresión, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, dependencia de medicamentos, letargo y/o como ansiolítico.