

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 230**

51 Int. Cl.:
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09724314 .1**
96 Fecha de presentación: **25.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2260042**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICOS SUSTITUIDOS.**

30 Prioridad:
27.03.2008 EP 08005808

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2011

73 Titular/es:
**Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:
**ZEMOLKA, Saskia;
NOLTE, Bert;
FRORMANN, Sven;
HINZE, Claudia;
LINZ, Klaus;
SCHRÖDER, Wolfgang;
ENGLBERGER, Werner;
SCHICK, Hans y
SONNENSCHNEIDER, Helmut**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

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).

ES 2 371 230 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos

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

En el estado de la técnica se conocen derivados de ciclohexano espirocíclicos que poseen afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL-1. A este respecto se pueden citar por ejemplo los documentos completos WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/12490 y WO 2008/009416.

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

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

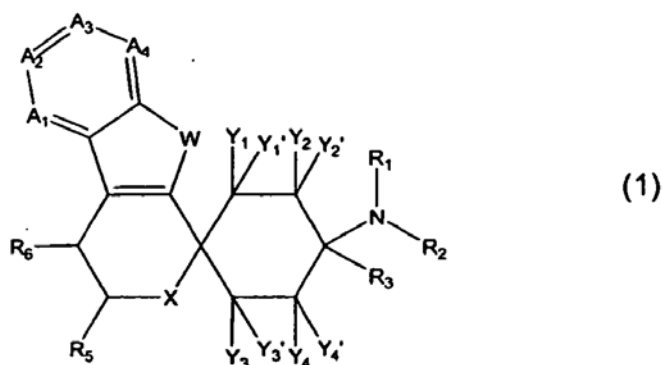
25 También sería mejorable la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos. Una mayor estabilidad metabólica puede ser indicativa de una mayor biodisponibilidad. Una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras que participan en la absorción y la excreción de las sustancias medicamentosas puede considerarse también como indicativa de una mejor biodisponibilidad y, en cualquier caso, de una baja interacción medicamentosa. Por otro lado, las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y excreción de los medicamentos deberían ser lo más pequeñas posible, ya que los resultados de los ensayos apuntan también a que en todo caso cabe esperar interacciones medicamentosas pequeñas o incluso nulas.

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

Este objetivo se alcanza de acuerdo con el objeto de las reivindicaciones.

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

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



35

donde

A₁ representa -N= o -CR₇=,

A₂ representa -N= o -CR₈=,

A₃ representa -N= o -CR₉=,

- A₄ representa -N= o -CR₁₀=;
con la condición de que como máximo dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, preferentemente 0, 1 ó 2 de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, representen -N=;
- W representa -NR₄-, -O- o -S-, preferentemente -NR₄- u -O-;
- 5 X representa -NR₁₇-, -O-, -S(=O)₀₋₂- ó -CR₁₈R₁₉-, preferentemente -NR₁₇- u -O-;
- Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se seleccionan en cada caso con independencia de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NHC(=O)-N(R₀)₂; preferentemente se seleccionan, independientemente, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -CN, alifático(C₁₋₈) alifático(C₁₋₈)-NH-alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-N-(alifático(C₁₋₈))₂, -S-alifático(C₁₋₈), -S-arilo, -arilo, -alifático(C₁₋₈)-arilo; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' juntos significan =O;
- 10 con la condición de que al menos uno de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄', preferentemente uno o dos de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄', no sean -H;
- R₀ representa, en cada caso, con independencia, alifático(C₁₋₈), cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋₈)-arilo, -alifático(C₁₋₈)-heteroarilo, cicloalifático(C₃₋₈)-alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)-arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)-heteroarilo;
- 20 R₁ y R₂, representan, independientemente entre sí, -H o -R₀; o R₁ y R₂ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₁CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;
- R₃ representa -R₀;
- R₄ representa -H, -R₀, -COR₁₂ o -S(=O)₂R₁₂;
- 25 R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₈ y R₁₉ representan, en cada caso, con independencia entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -CONR₁₃, -NR₁₄R₁₅, =O ó -R₀; o R₅ y R₆ juntos significan -(CH₂)₂₋₆-, pudiendo sustituirse los átomos de hidrógeno individuales por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN o -alifático(C₁₋₆);
- R₁₁ representa, en cada caso con independencia, -H, -R₀ o -C(=O)R₀;
- R₁₂ representa, en cada caso con independencia, -H, -R₀, -OR₁₃ o -NR₁₄R₁₅;
- R₁₃ representa, en cada caso con independencia, -H o R₀;
- 30 R₁₄ y R₁₅ representan, independientemente entre sí, -H o R₀; o R₁₄ y R₁₅ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;
- R₁₆ representa -H o -alifático(C₁₋₆);
- R₁₇ representa -H, -R₀, -COR₁₂ o -S(=O)₂R₁₂;
- 35 donde
- “alifático” es, en cada caso, un grupo hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado, saturado o mono- o poli-insaturado, no sustituido o sustituido una o más veces;
- “cicloalifático” es, en cada caso, un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o poli-cíclico, saturado o mono- o poli-insaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, con un número de átomos de carbono del anillo preferentemente en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático “C₃₋₈” indica preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo);
- 40 en lo referente a “alifático” y “cicloalifático” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución única o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución una vez, dos veces, tres veces o total, por sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;
- 45

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

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

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

en forma de estereoisómeros individuales o de mezcla, de los compuestos libres y/o de sus sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles.

20 En caso de agrupación de varios grupos, por ejemplo R₇, R₈, R₉ y R₁₀ y de la agrupación de grupos con sus sustituyentes, por ejemplo -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃ o -COOR₁₃, un sustituyente, por ejemplo R₁₃, podrá adoptar significados distintos dentro de una misma sustancia para dos o más grupos, por ejemplo R₇, R₈, R₉ y R₁₀.

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

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

30 En otra forma de realización preferente, los compuestos de la invención presentan una proporción de afinidad ORL1/ μ superior a 30, con mayor preferencia al menos 50, con especial preferencia al menos 100, de forma particularmente preferente al menos 200 y en particular al menos 300.

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

Los métodos para determinar el valor K_i para el receptor opioide μ son bien conocidos por los expertos. Preferentemente la determinación se lleva a cabo con arreglo al método descrito en los ejemplos.

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

Los métodos para determinar el valor K_i para el receptor opioide ORL1 son bien conocidos por los expertos. Preferentemente la determinación se lleva a cabo con arreglo al método descrito en los ejemplos.

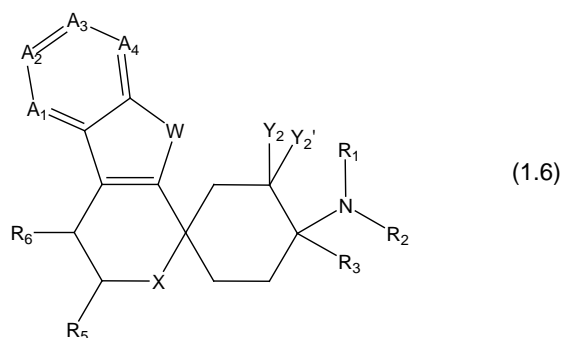
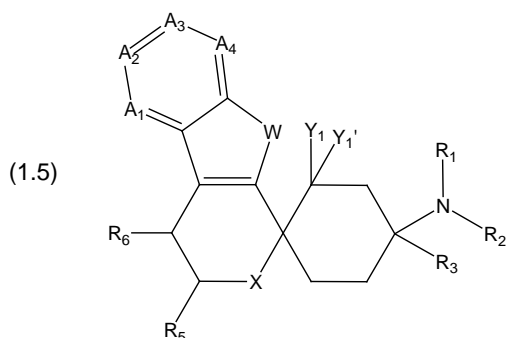
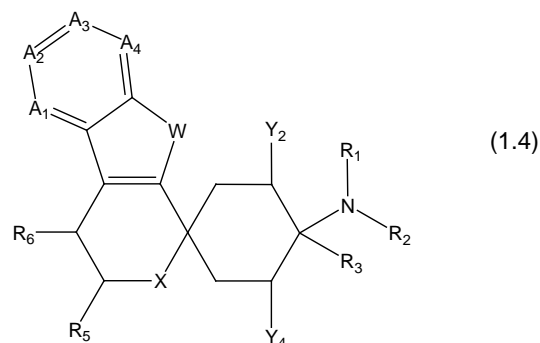
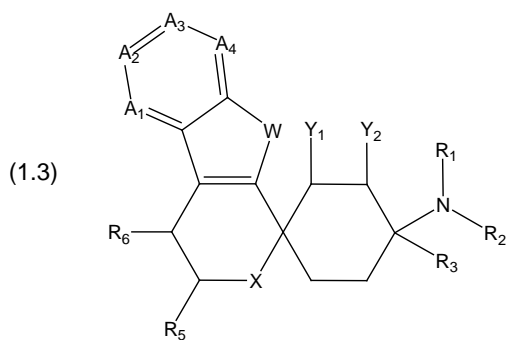
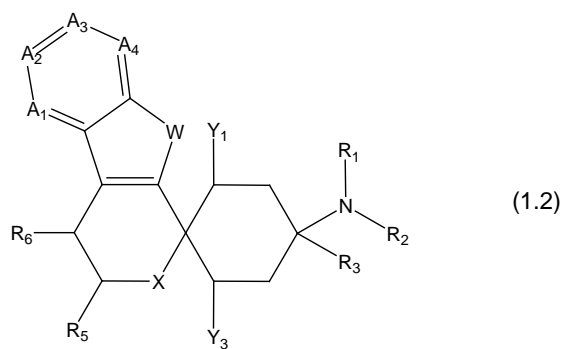
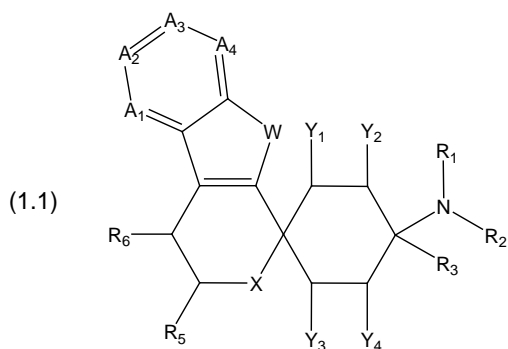
45 Sorprendentemente se ha constatado que los compuestos que tienen afinidad por el receptor ORL1 y por el receptor opioide μ donde la proporción entre el ORL1 y el μ definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ se sitúa en el intervalo de 0,1 y 30, con preferencia de 0,1 a 25, poseen un perfil farmacológico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

1. Los compuestos de la invención poseen una eficacia en modelos de dolor agudo que, en ocasiones, es comparable a la de los opioides habituales de grado 3. Pero, al mismo tiempo se caracterizan por una compatibilidad mucho mayor que la de los μ -opioides clásicos.
- 50 2. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención tienen una mayor eficacia en los modelos de dolor mono- y poli-neuropático, lo cual debe atribuirse a una sinergia del componente opioide ORL1 con el μ .

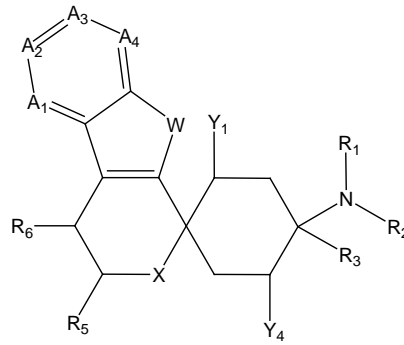
3. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, en animales neuropáticos los compuestos de la invención producen una separación amplia, en particular completa, del efecto antialodínico o antihiperalgésico y del efecto antinociceptivo.
4. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, en modelos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

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

Las formas de realización preferentes de los compuestos de la invención de fórmula general (1) tienen las fórmulas generales (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) o (1.7):



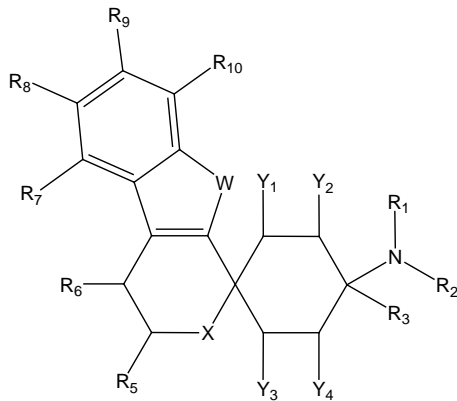
(1.7)



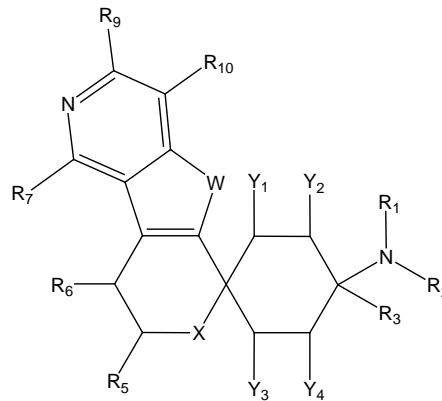
donde, en cada caso, algunos de los grupos $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' representan -H y sólo se muestran aquellos grupos que son eventualmente distintos de -H (pero que también pueden ser -H).

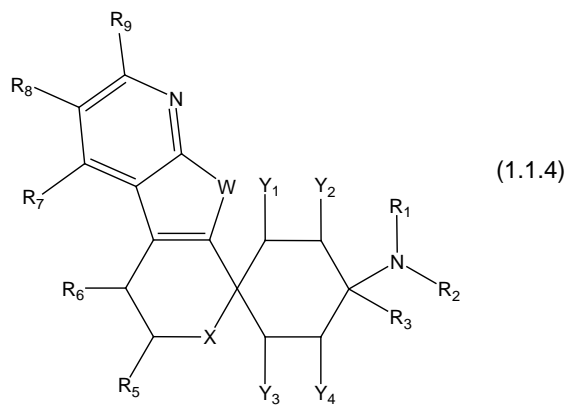
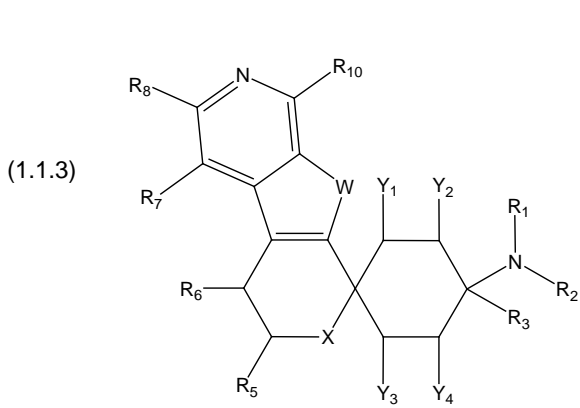
- 5 En una forma de realización preferente de los compuestos de la invención (1), (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) o (1.7), A_1, A_2, A_3 y A_4 son distintos de -N=. En otra forma de realización preferente de los compuestos de la invención (1), (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) o (1.7), tres de los grupos A_1, A_2, A_3 y A_4 son distintos de -N= y el otro es -N=. Preferentemente A_1, A_2 y A_3 son distintos de -N=; o A_1, A_2 y A_4 son distintos de -N=; o A_1, A_3 y A_4 son distintos de -N=; o A_2, A_3 y A_4 son distintos de -N=. En otra forma de realización preferente de los compuestos de la invención (1), (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) o (1.7), dos de los grupos A_1, A_2, A_3 y A_4 son distintos de -N= y los demás son -N=. Preferentemente, A_1 y A_2 son -N= y A_3 y A_4 son distintos de -N=; o A_2 y A_3 son -N= y A_1 y A_4 son distintos de -N=; o A_3 y A_4 son -N= y A_1 y A_2 son distintos de -N=; o A_1 y A_3 son -N= y A_2 y A_4 son distintos de -N=; o A_1 y A_4 son -N= y A_2 y A_3 son distintos de -N=; o A_2 y A_4 son -N= y A_1 y A_3 son distintos de -N=.
- 10
- 15 Una forma de realización preferente de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas generales (1.1.1), (1.1.2), (1.1.3) o (1.1.4)

(1.1.1)

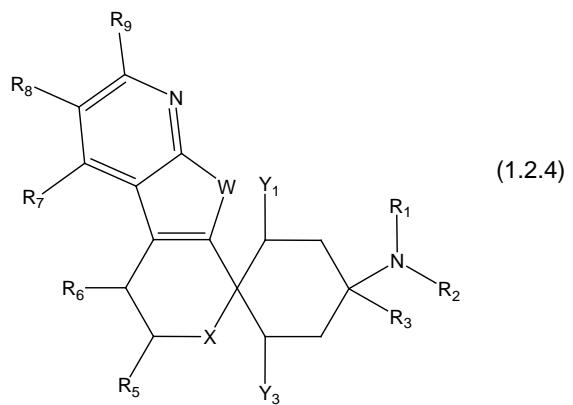
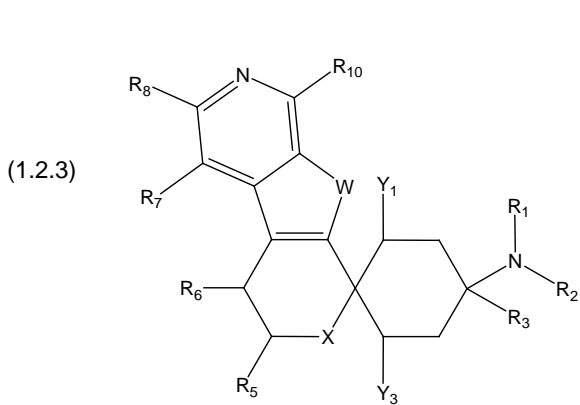
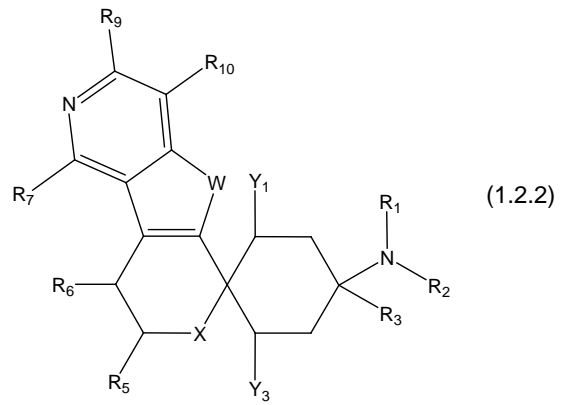
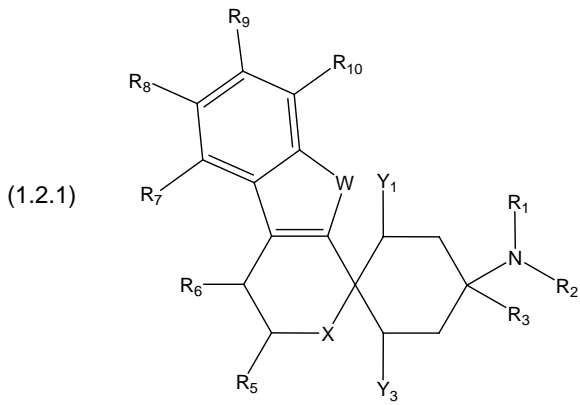


(1.1.2)

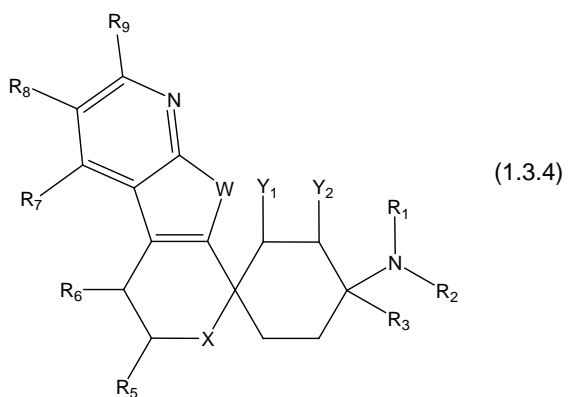
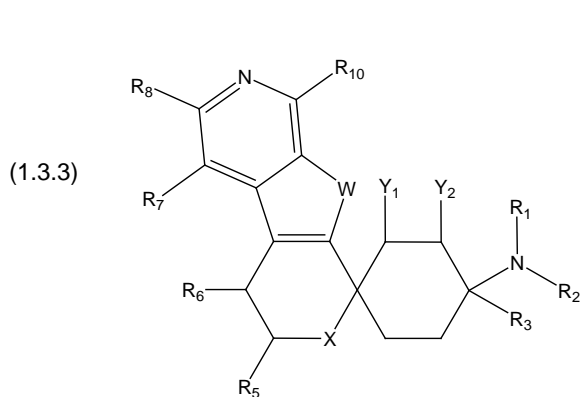
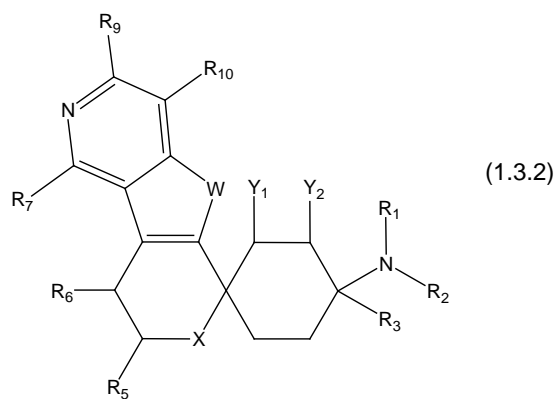
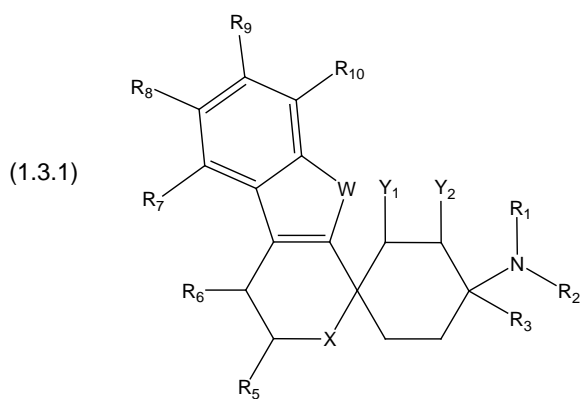




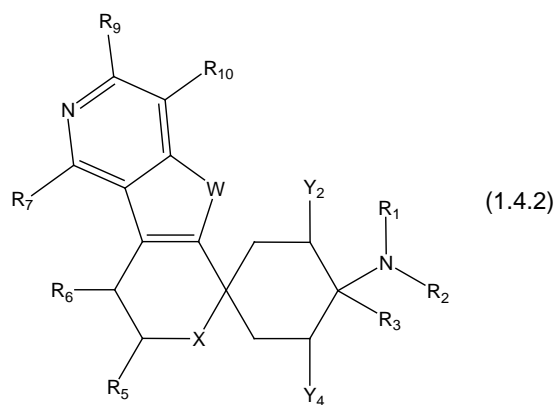
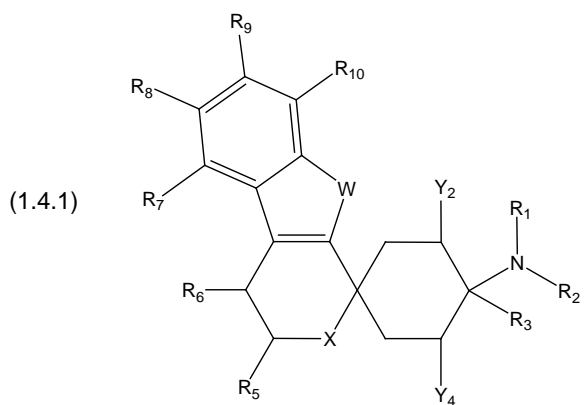
Otra forma de realización preferente de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas generales (1.2.1), (1.2.2), (1.2.3) o (1.2.4)

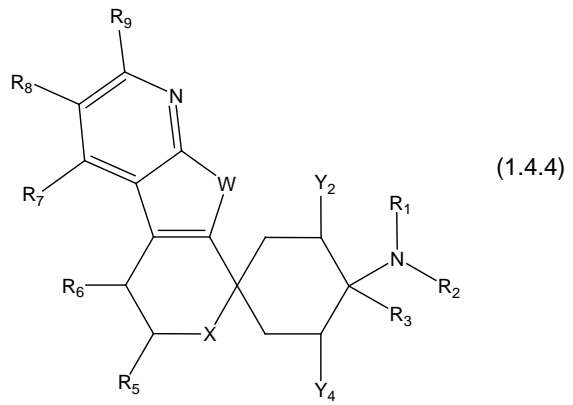
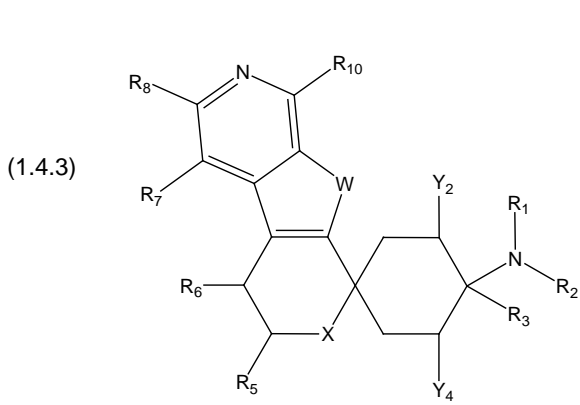


5 Otra forma de realización preferente de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas generales (1.3.1), (1.3.2), (1.3.3) o (1.3.4)

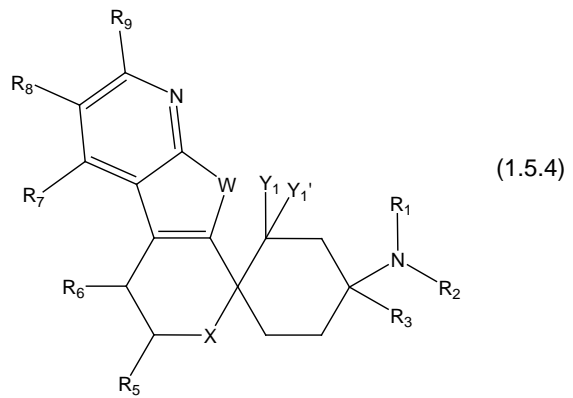
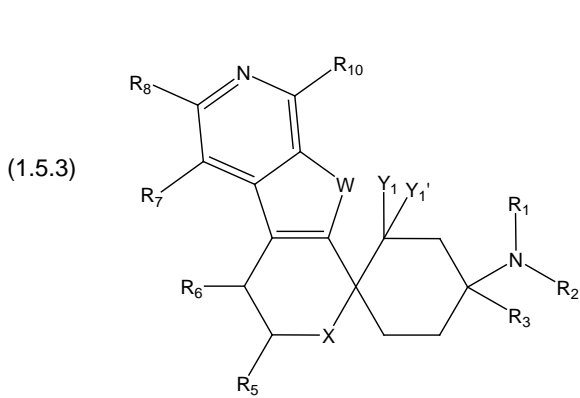
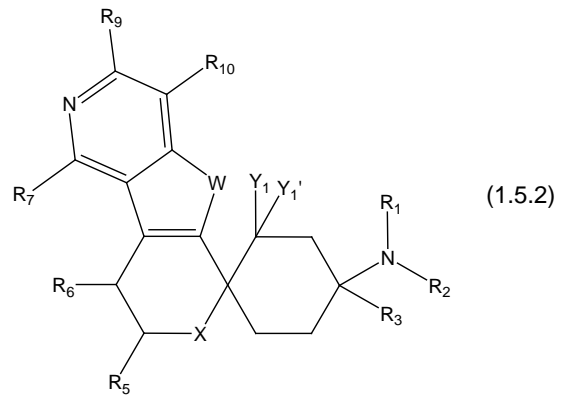
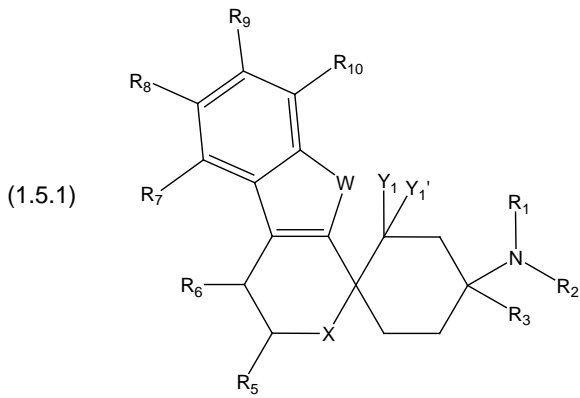


Otra forma de realización preferente de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas generales (1.4.1), (1.4.2), (1.4.3) o (1.4.4)

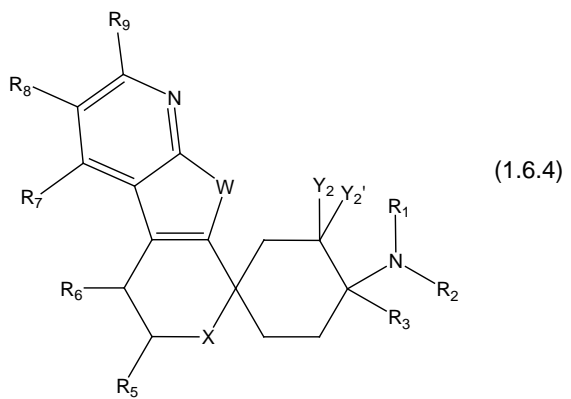
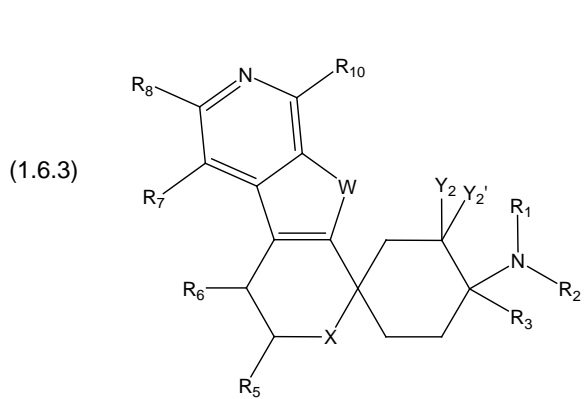
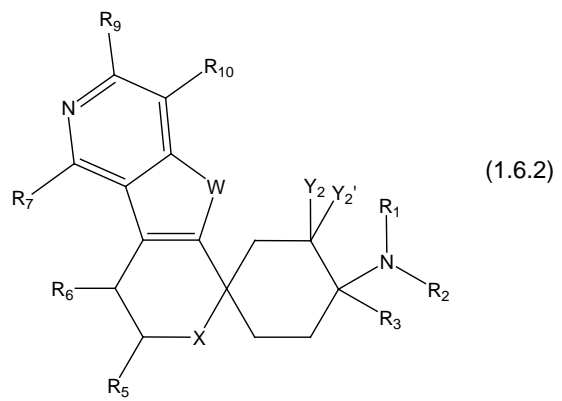
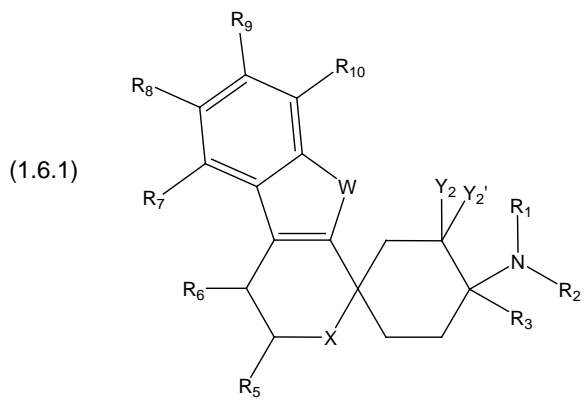




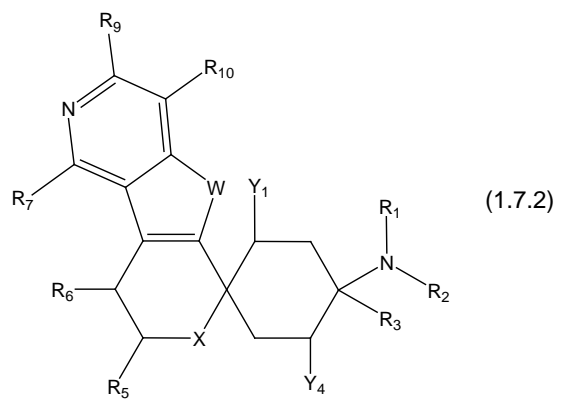
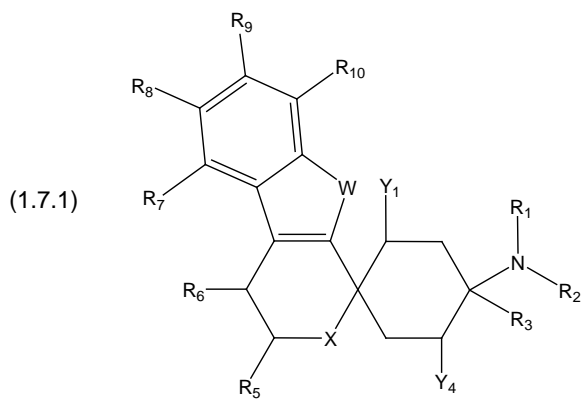
Otra forma de realización preferente de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas generales (1.5.1), (1.5.2), (1.5.3) o (1.5.4)

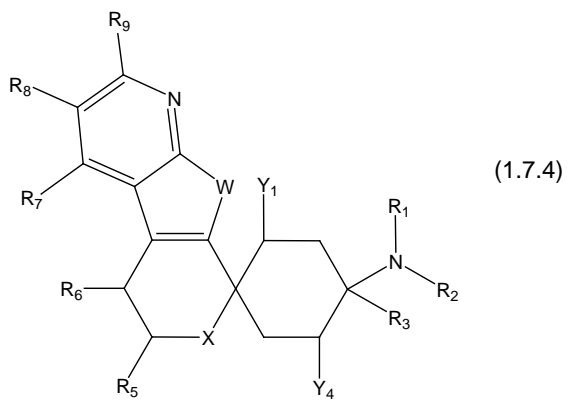
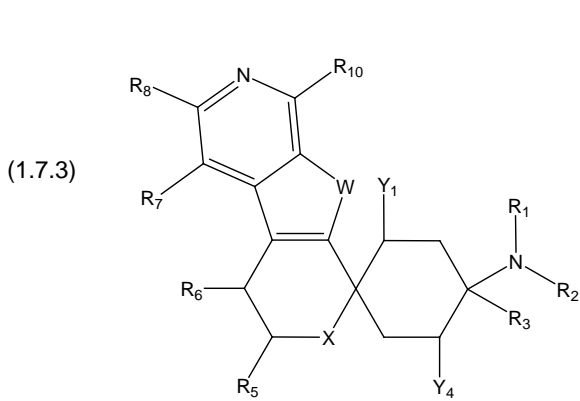


5 Otra forma de realización preferente de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas generales (1.6.1), (1.6.2), (1.6.3) o (1.6.4)

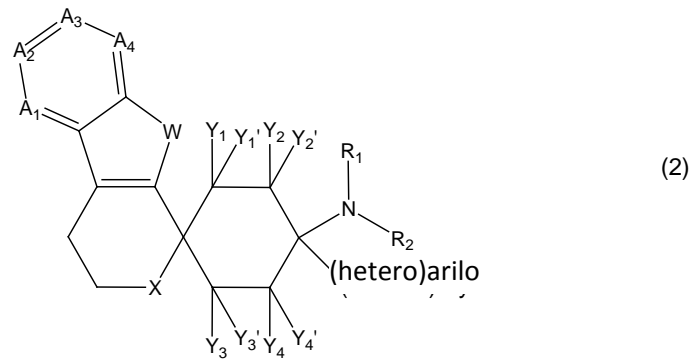


Otra forma de realización preferente de la invención se refiere a los compuestos de fórmulas generales (1.7.1), (1.7.2), (1.7.3) o (1.7.4)





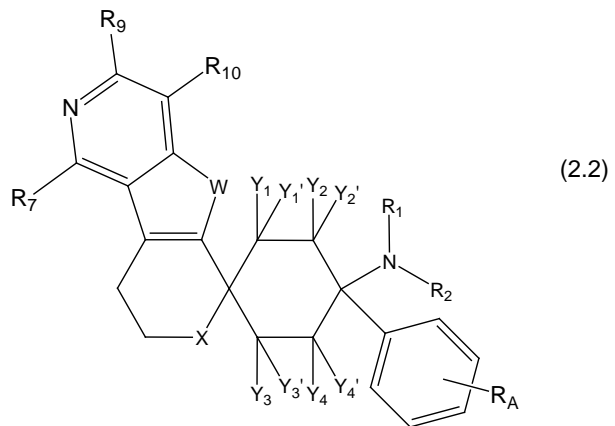
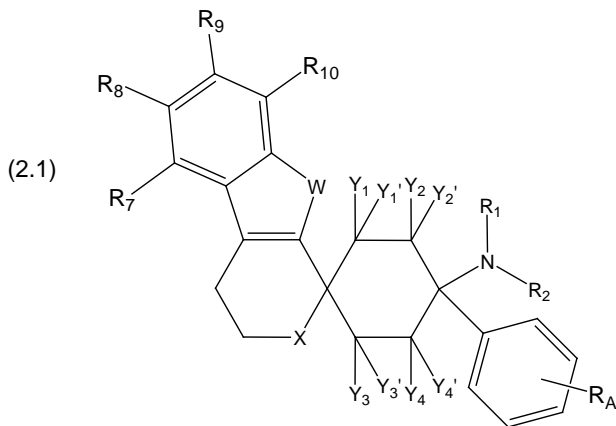
Otras formas de realización preferentes de los compuestos de la invención de fórmula general (1) son aquellas de fórmula general (2):

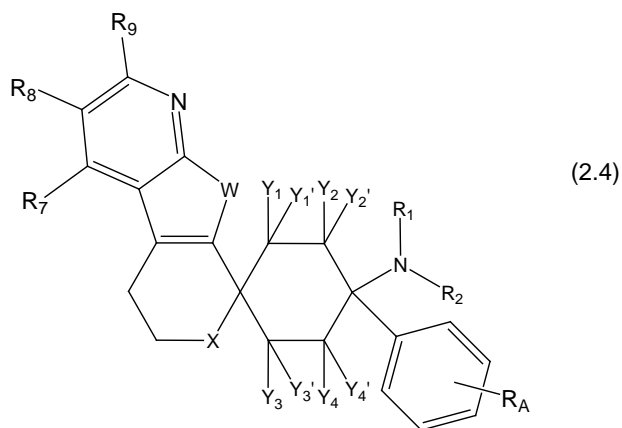
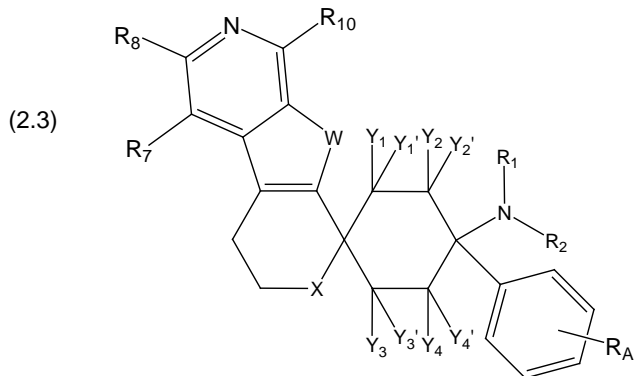


5

donde (hetero)arilo significa -arilo o -heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.

Las formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (2) tienen las fórmulas generales (2.1), (2.2), (2.3) o (2.4):

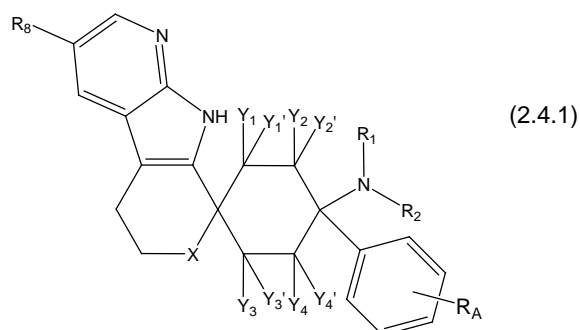
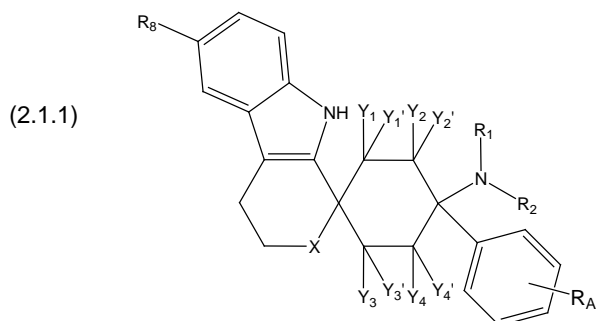




donde R_A significa -H, -F, -Cl, -CN o -CH₃, preferentemente -H.

En los compuestos de fórmulas generales (2), (2.1), (2.2), (2.3) y (2.4), preferentemente W es -NH-.

- 5 Las formas de realización especialmente preferentes de los compuestos de fórmula general (2.1) tienen la fórmula general (2.1.1) y las formas de realización especialmente preferentes de los compuestos de fórmula general (2.4) tienen la fórmula general (2.4.1):



- 10 Son especialmente preferentes los compuestos de fórmula general (2.1.1) o (2.4.1) donde:

X representa -O- o -NR₁₇-, con preferencia -O- o -NH-;

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

15 R₁ representa -CH₃;

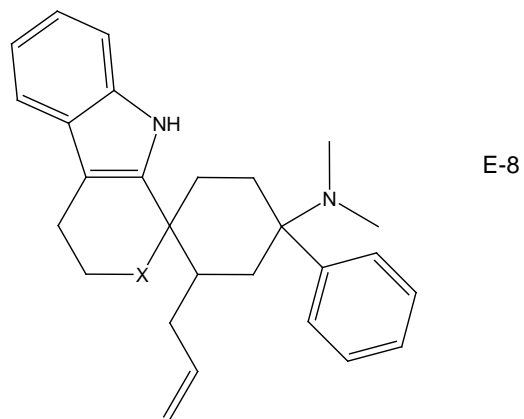
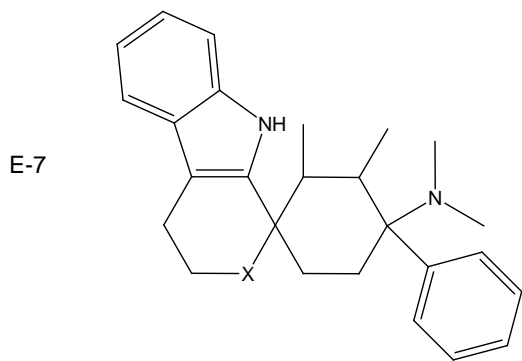
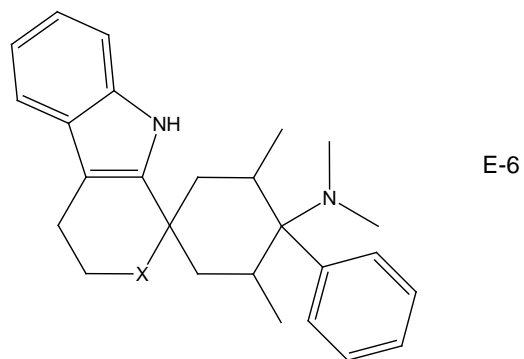
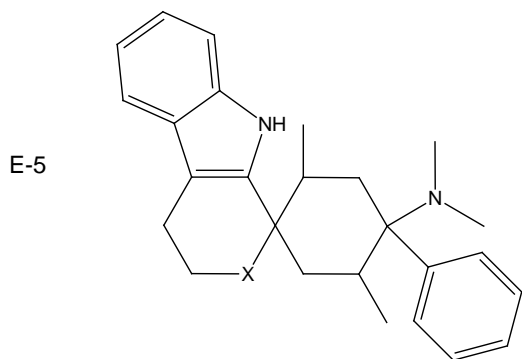
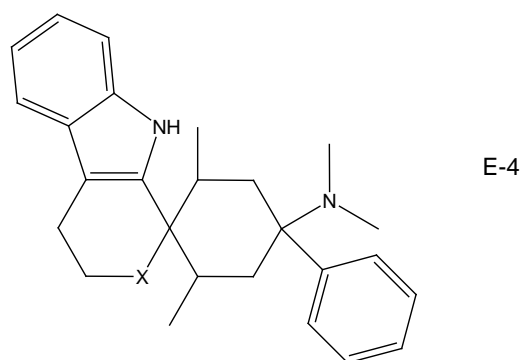
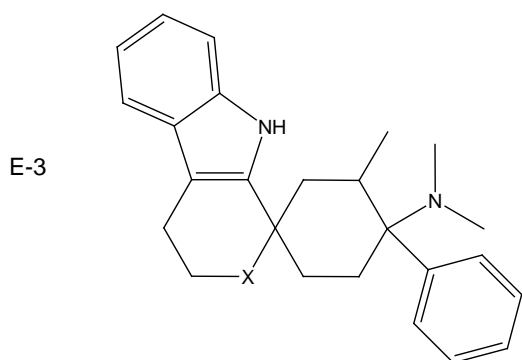
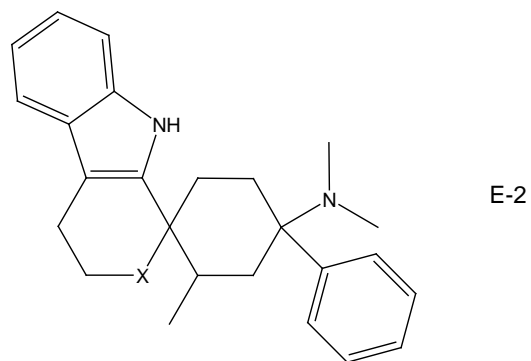
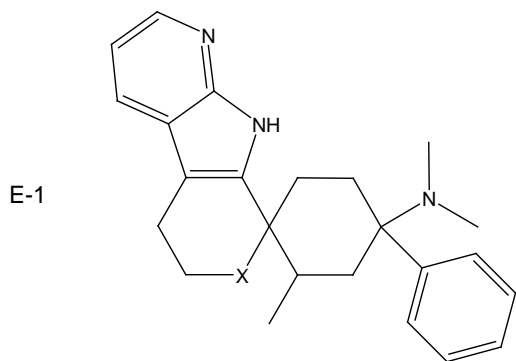
R₂ representa -H o -CH₃;

R₈ representa -H o -F;

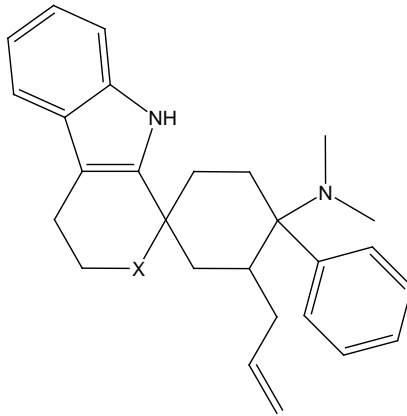
R₁₂ representa, en cada caso con independencia, -H, -R₀, -OR₁₃ o -NR₁₄R₁₅;

R₁₃ representa, en cada caso con independencia, -H o R₀;

- R₁₄ y R₁₅ representan, con independencia entre sí, -H o R₀; o R₁₄ y R₁₅ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;
- R₁₆ representa -H o -alifático(C₁₋₆);
- R₁₇ representa -H, -R₀, -COR₁₂ o -S(=O)₂R₁₂; e
- 5 Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se seleccionan, en cada caso con independencia, de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -CN, -alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-NH-alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-N-(alifático(C₁₋₈))₂, -S-alifático(C₁₋₈), -S-arilo, -arilo y -alifático(C₁₋₈)-arilo; con la condición de que al menos uno de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' sea distinto de -H; y
- R_A representa -H, -F, -Cl, -CN o -CH₃.
- 10 En una forma de realización preferente de los compuestos de la invención W es -NR₄- y X es -NR₁₇-, -O-, -S-, -S(=O)₁₋₂- (es decir, -S(=O)- o -S(=O)₂-) o -CR₁₈R₁₉-.
- En otra forma de realización preferente de los compuestos de la invención W es -O- y X es -NR₁₇-, -O-, -S-, -S(=O)₁₋₂- o -CR₁₈R₁₉-.
- 15 En otra forma de realización preferente de los compuestos de la invención W es -S- y X es -NR₁₇-, -O-, -S-, -S(=O)₁₋₂- o -CR₁₈R₁₉-.
- Preferentemente Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se seleccionan, en cada caso con independencia entre sí, de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-alifático(C₁₋₆), -NH-cicloalifático(C₃₋₈), -NH-alifático(C₁₋₆)-OH, -N(alifático(C₁₋₆))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₈))₂, -N(alifático(C₁₋₈)-OH)₂, -NO₂, -NH-alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -NH-alifático(C₁₋₆)-arilo, -NH-alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-alifático(C₁₋₆), -S-cicloalifático(C₃₋₈), -S-alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -S-alifático(C₁₋₆)-arilo, -S-alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-alifático(C₁₋₆), -O-cicloalifático(C₃₋₈), -O-alifático(C₁₋₆)-OH, -O-alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -O-alifático(C₁₋₆)-arilo, -O-alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O)-alifático(C₁₋₆), -O-C(=O)-cicloalifático(C₃₋₈), -O-C(=O)-alifático(C₁₋₆)-OH, -O-C(=O)-alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -O-C(=O)-alifático(C₁₋₆)-arilo, -O-C(=O)-alifático(C₁₋₈)-heteroarilo, -O-C(=O)-arilo, -O-C(=O)-heteroarilo, -alifático(C₁₋₆), -alifático(C₁₋₈)-NH-alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-N-(alifático(C₁₋₈))₂, cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)-arilo, -alifático(C₁₋₈)-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)-alifático(C₁₋₈), -C(=O)-cicloalifático(C₃₋₈), -C(=O)-alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -C(=O)-alifático(C₁₋₆)-arilo, -C(=O)-alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-alifático(C₁₋₈), -CO₂-cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-alifático(C₁₋₆)-arilo, -CO₂-alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' juntos significan =O; con la condición de que al menos uno de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' no sea -H.
- 20
- 25
- 30
- Con especial preferencia, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se seleccionan, en cada caso con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alifático(C₁₋₆), -alifático(C₁₋₈)-NH-alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₆)-N-(alifático(C₁₋₈))₂, cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₈)-arilo, -alifático(C₁₋₈)-heteroarilo, -S-alifático(C₁₋₈), -S-arilo, -arilo o -heteroarilo.
- 35
- Con particular preferencia Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se seleccionan, en cada caso con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -alquilo(C₂₋₆), -alquilo(C₁₋₆)-NH-alquilo(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆)-N(alquilo(C₁₋₆))₂, -arilo, -alquilo(C₁₋₈)-arilo, -S-alquilo(C₁₋₆) y -S-arilo.
- En una forma de realización especialmente preferente, uno de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' con preferencia Y₁, Y₁', Y₃ o Y₃', o dos de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' significan en cada caso -alifático(C₁₋₈), en especial -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ o -CH₂CH=CH₂, y los demás grupos significan -H.
- 40
- Los representantes preferentes son los compuestos E-1 a E-9, donde X es en cada caso -O- o -NH-:



E-9

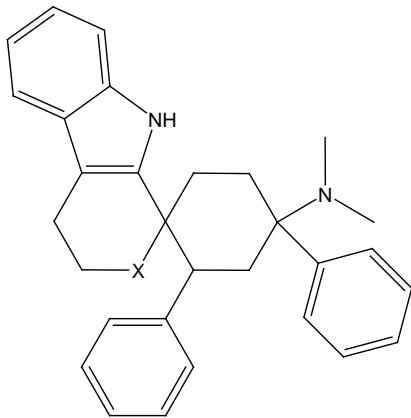


En otra forma de realización especialmente preferente, uno de los grupos Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' , en especial Y_1 , Y_1' , Y_3 o Y_3' , significa -arilo (en particular -fenilo o 4-fluorofenilo) o -alifático(C_{1-6})-arilo (en particular -bencilo o 4-fluorobencilo) y los demás significan -H.

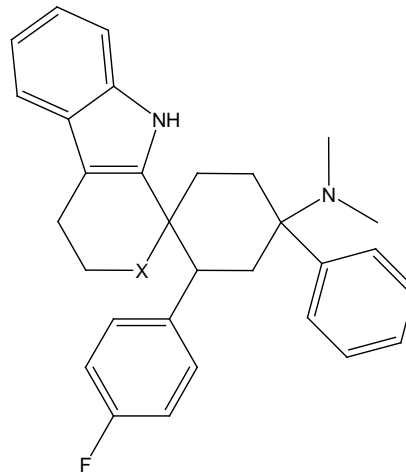
5

Son representantes preferentes los compuestos E-10 a E-13, donde X es en cada caso -O- o -NH-:

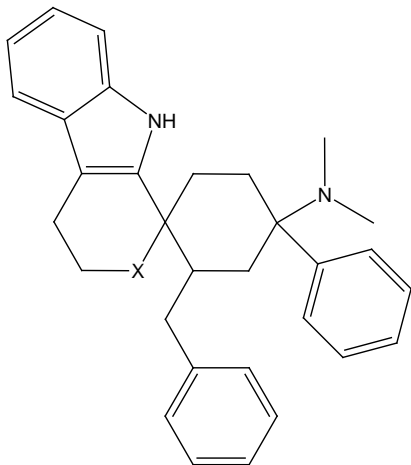
E-10



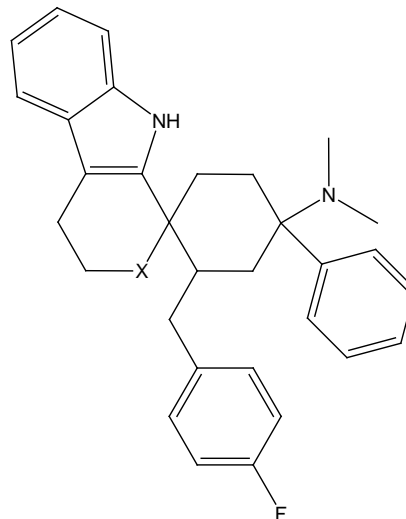
E-11



E-12

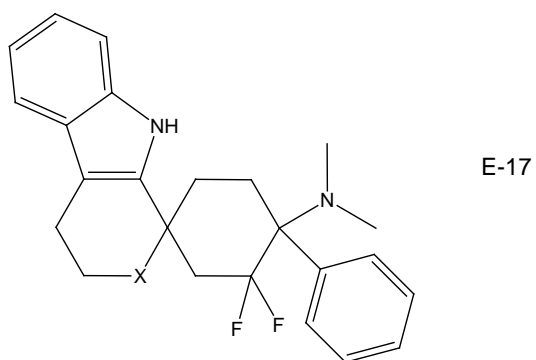
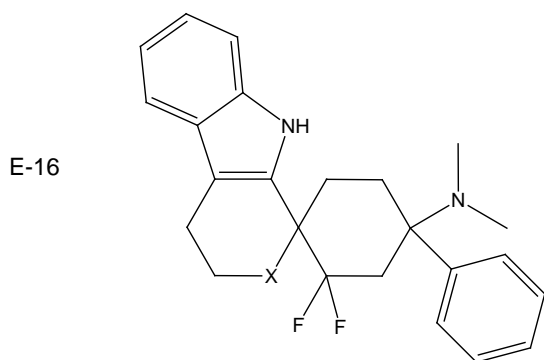
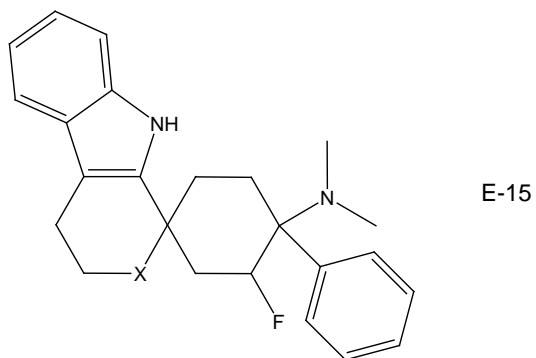
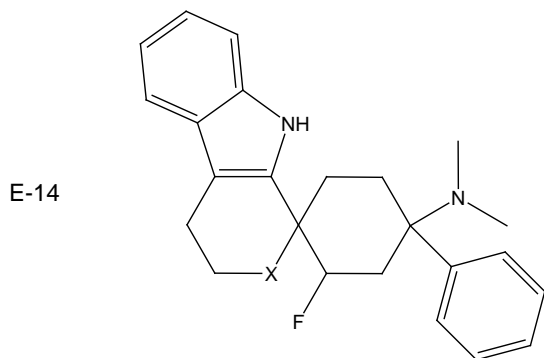


E-13



En otra forma de realización especialmente preferente, uno de los grupos Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' , en especial Y_1 , Y_1' , Y_3 o Y_3' , o dos de los grupos Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' significan en cada caso -F y los demás significan -H.

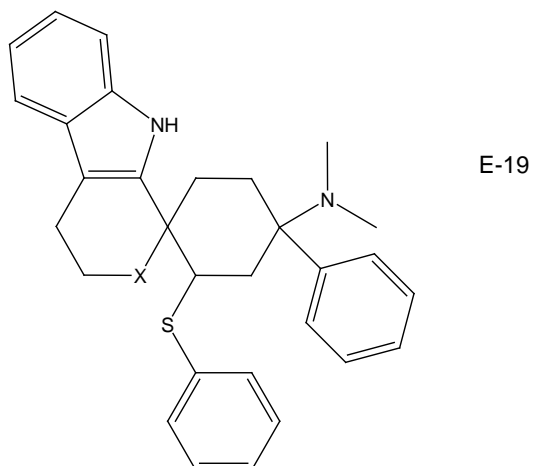
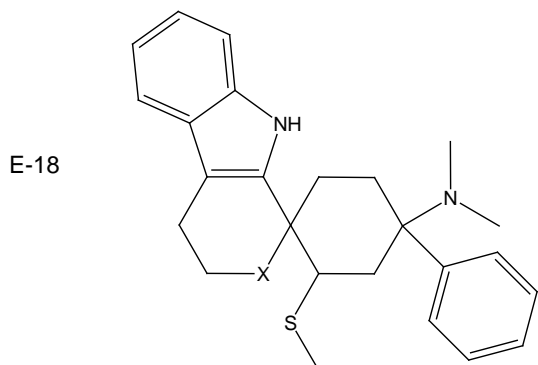
5 Son representantes preferentes los compuestos E-14 a E-17, en los que X es en cada caso -O- o -NH-:



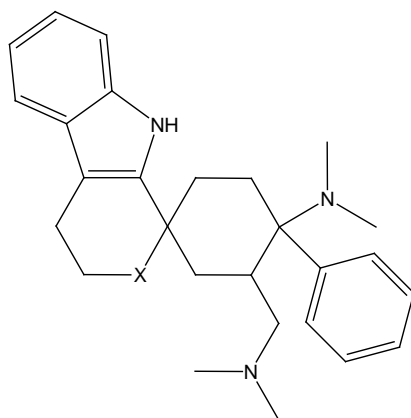
En otra forma de realización especialmente preferente, uno de los grupos Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' , en especial Y_1 , Y_1' , Y_3 o Y_3' , significa -S-alifático(C_{1-6}) (en particular -S-alquilo(C_{1-6})), -S-arilo (en particular -S-fenilo) o -alifático(C_{1-6})-N(alifático(C_{1-6}))₂ (en particular -alquil(C_{1-6})-N(alquilo(C_{1-6}))₂) y los demás significan -H.

10

Son representantes preferentes los compuestos E-18 a E-20, en los que X es en cada caso -O- o -NH-:



E-20



- Preferentemente R_0 significa, en cada caso con independencia, -alifático(C_{1-8}), -cicloalifático(C_{3-12}), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C_{1-8})-cicloalifático(C_{3-12}), -alifático(C_{1-8})-arilo o -alifático(C_{1-8})-heteroarilo. Las expresiones -alifático(C_{1-8})-cicloalifático(C_{3-12}), -alifático(C_{1-8})-arilo o -alifático(C_{1-8})-heteroarilo significan que los grupos cicloalifático(C_{3-12}) -arilo o -heteroarilo están unidos en cada caso mediante un puente -alifático(C_{1-8}). Los ejemplos preferentes para -alifático(C_{1-8})-arilo son $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$ y $-CH=CH-C_6H_5$.
- 5 Preferentemente R_1 y R_2 , con independencia entre sí, significan -H; -alifático(C_{1-8}); -cicloalifático(C_{3-8}), -alifático(C_{1-8})-arilo, -alifático(C_{1-8})-cicloalifático(C_{3-8}) o -alifático(C_{1-8})-heteroarilo; o los grupos R_1 y R_2 forman juntos un anillo y significan $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2-$ o $-(CH_2)_{3-6}-$.
- 10 Con especial preferencia, R_1 y R_2 representan, con independencia entre sí, -H; -alifático(C_{1-5}); o los grupos R_1 y R_2 forman juntos un anillo y significan $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2-$ o $-(CH_2)_{3-6}-$, donde R_{11} significa preferentemente -H o -alifático(C_{1-5}).
- Son especialmente preferentes los compuestos donde R_1 y R_2 representan, con independencia entre sí, $-CH_3$ o -H, dichos R_1 y R_2 no pueden significar -H al mismo tiempo; o R_1 y R_2 forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-4}$.
- 15 Son muy especialmente preferentes los compuestos en los que R_1 y R_2 significan $-CH_3$.
- Preferentemente R_3 significa -alifático(C_{1-8}), -cicloalifático(C_{3-8}), -arilo, -heteroarilo; o un grupo -arilo, -heteroarilo o -cicloalifático(C_{3-8}) unido en cada caso a través de un grupo alifático(C_{1-3}).
- Con especial preferencia, R_3 significa -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -bencilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces; un grupo -cicloalifático(C_{5-6}) unido mediante un grupo -alifático(C_{1-3}) saturado no ramificado; -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.
- 20 Con particular preferencia, R_3 significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -furilo, -tiofenilo, -naftilo, -bencilo, -benzofuranilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -benzodioxolanilo, -piridilo, -pirimidilo, -pirazinilo, -triazolilo o -benzotiofenilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces; un grupo -fenilo, -furilo o -tiofenilo unido a través de un grupo -alifático(C_{1-3}) saturado no ramificado, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces.
- 25 Todavía con mayor preferencia, R_3 significa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo, -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo o -bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, en particular significa -propilo, -3-metoxipropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -tienilo, -benzotiofenilo, -4-clorobencilo, -bencilo, -3-clorobencilo, -4-metilbencilo, -2-clorobencilo, -4-fluorobencilo, -3-metilbencilo, -2-metilbencilo, -3-fluorobencilo, -2-fluorobencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo o -fenetilo.
- 30 Con preferencia muy especial, R_3 significa -butilo, -etilo, -3-metoxipropilo, -benzotiofenilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -bencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo, -tienilo o -fenetilo.
- 35 Con total preferencia, R_3 significa -fenilo, -bencilo o -fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido en el anillo una o varias veces; -alifático(C_{1-5}), -cicloalifático(C_{4-8}), -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituido o sustituido una o varias veces.
- 40 De forma especialmente preferente, R_3 significa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituido o sustituido una o varias veces con -F, -Cl, -Br, -CN, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NO_2$, -SH, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ o $-N(CH_3)_2$; -etilo, -n-propilo, -2-propilo, -alilo, -n-butilo, -isobutilo, -sec-butilo,

- tert-butilo, -n-pentilo, -isopentilo, -neopentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo o -ciclohexilo, en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅, pero con preferencia -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo y -bencimidazolilo son no sustituidos.
- De forma especialmente preferente, R₃ significa -fenilo no sustituido o sustituido una vez con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etilo, -n-propilo o -n-butilo, no sustituido o sustituido una o varias veces con -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en especial con -OCH₃.
- Preferentemente R₄ significa -H; -alifático(C₁₋₆), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₆)-arilo, -alifático(C₁₋₈)-heteroarilo o -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático, -COR₁₂ o -SO₂R₁₂.
- Con especial preferencia, R₄ significa -H.
- 10 Preferentemente R₅ significa =O; -H; -COOR₁₃, -CONR₁₃, -OR₁₃, -alifático(C₁₋₆), cicloalifático(C₃₋₈), arilo- o heteroarilo, o arilo, cicloalifático(C₃₋₈) o heteroarilo unidos en cada caso mediante un alifático(C₁₋₃).
- Preferentemente R₆ significa -H, -F, -Cl, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃, -SO₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -aril- o heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo unidos en cada caso a través de un alifático(C₁₋₃); o R₅ y R₆ juntos significan preferentemente -(CH₂)_n-, siendo n = 2, 3, 4, 5 ó 6, donde los átomos de hidrógeno individuales pueden también sustituirse por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN o -alifático(C₁₋₅).
- 15 Además, R₅ significa preferentemente -H, -alifático(C₁₋₅) o -COOR₁₃. Con especial preferencia, R₅ significa -CH₃, -CH₂OH, -COOH o -COOCH₃. Con particular preferencia, R₅ significa -H.
- Son también preferentes los compuestos en los que R₆ significa -H, -alifático(C₁₋₅), -arilo o -arilo unido a través de un grupo (puente) -alifático(C₁₋₃). Con especial preferencia, R₆ significa -H, -CH₃, -fenilo o -bencilo. Con particular preferencia, R₆ significa -H.
- 20 Preferentemente, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ significan, en cada caso con independencia entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃, -SO₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅; -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈); -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo unidos en cada caso a través de un -alifático(C₁₋₃).
- 25 Preferentemente R₇, R₈, R₉ y R₁₀ significan, en cada caso con independencia entre sí, -H, -metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -piridilo, -O-bencilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -NH₂, -COOH, -CO-OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ o -NO₂.
- Con especial preferencia, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ significan, en cada caso con independencia entre sí, -H, -F, -OH, -CH₃, -Cl, -OCH₃, -Br o -NO₂.
- En una forma de realización preferente, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ significan -H.
- En otra forma de realización preferente, tres de los grupos R₇, R₈, R₉ y R₁₀ significan -H y el restante, preferentemente R₈ o R₉, es diferente de -H, en particular es -F, -Cl, -OH o -OCH₃.
- 30 En otra forma de realización preferente, dos de los grupos R₇, R₈, R₉ y R₁₀ significan -H y los dos restantes son diferentes de -H.
- Preferentemente R₁₁ significa -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-arilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo o -C(=O)-alifático(C₁₋₆).
- 35 Preferentemente R₁₂ significa -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo, o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo unidos en cada caso a través de un -alifático(C₁₋₃); o significa -OR₁₃ o -NR₁₄R₁₅. Con especial preferencia R₁₂ significa arilo, en particular fenilo, unido a través de un alifático de dos carbonos, con preferencia a través de -CH₂CH₂- o -CH=CH-.
- 40 Preferentemente R₁₃ significa -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo unidos en cada caso a través de un -alifático(C₁₋₃).
- Preferentemente R₁₄ y R₁₅ significan, con independencia entre sí, -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo unidos en cada caso a través de un -alifático(C₁₋₃); o R₁₄ y R₁₅ juntos forman -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-.
- Preferentemente R₁₆ significa -H o -alifático(C₁₋₅).
- 45 Preferentemente R₁₇ significa -H, -R₀, (en especial -alifático(C₁₋₈)), -COR₁₂ o -SO₂R₁₂. En una forma de realización preferente, R₁₇ significa -H o -COR₀, en especial significa -H o -CO-alifático(C₁₋₈)-arilo, en particular significa -H o -CO-CH=CH-arilo.
- Preferentemente R₁₈ y R₁₉ significan, en cada caso con independencia entre sí, -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo unidos en cada caso a través de un -alifático(C₁₋₃). En particular R₁₈ y R₁₉ son -H.
- 50

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

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

- Preferentemente la clasificación de los sistemas policíclicos, al menos parcialmente aromáticos, se rige según si al menos un anillo aromático del sistema policíclico contiene al menos un heteroátomo (normalmente N, O o S) en el anillo. Si existe al menos un heteroátomo de este tipo en el anillo, entonces preferentemente se trata de un "heteroarilo" (incluso cuando eventualmente exista además como ciclo adicional del sistema policíclico otro anillo carbocíclico aromático o no aromático, con o sin heteroátomo); si en ninguno de los anillos aromáticos, eventualmente varios, del sistema policíclico existe un heteroátomo de este tipo, entonces se trata preferentemente de un "arilo" (incluso cuando existe un heteroátomo en el anillo de un ciclo no aromático eventualmente existente de modo adicional en el sistema policíclico).
- 20 Así, dentro de los sustituyentes cíclicos se concede preferencia a la prioridad siguiente de ordenamiento: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

- Para los fines de la descripción no se diferencian terminológicamente los grupos hidrocarburo con enlaces simples de aquellos que llevan enlaces múltiples, por ejemplo dobles, es decir, "alifático(C₁₋₃)" abarca, según el sentido del contexto, por ejemplo tanto a -alquilo(C₁₋₃), -alqueno(C₁₋₃) y -alquino(C₁₋₃) como por ejemplo -alqueno(C₁₋₃), -alqueno(C₁₋₃) y -alquino(C₁₋₃).

- Preferentemente un alifático es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático saturado o mono- o poli-insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido una o varias veces. En el supuesto de que alifático esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Por tanto, "alifático" abarca grupos hidrocarburo alicíclicos saturados e insaturados, que pueden ser ramificados o lineales, es decir, alcanilos, alquenos y alquinos. Los alquenos contienen al menos un doble enlace C=C y los alquinos contienen al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos no sustituidos con enlace simple preferentes abarcan -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃; pero también -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos no sustituidos divalentes preferentes abarcan -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH-(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-; pero también -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡CCH₂-. Los alifáticos sustituidos monovalentes preferentes incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -CH₂N(CH₃)₂. Los alifáticos sustituidos divalentes preferentes incluyen -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. Son especialmente preferentes -metilo-, -etilo-, -n-propilo- y -n-butilo-.

- Preferentemente un cicloalifático es, en cada caso, un grupo hidrocarburo mono- o poli-cíclico alifático (es decir no aromático), mono- o poli-insaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces. El número de átomos de carbono del anillo se sitúa con preferencia en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático "C₃₋₈" indica con preferencia 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo). Para los fines de la descripción "cicloalifático(C₃₋₈)" preferentemente es un hidrocarburo cíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono en el anillo, saturado o insaturado, pero no aromático, eventualmente uno o dos átomos de carbono pueden haberse reemplazado independientemente por un heteroátomo S, N u O. En el supuesto de que el cicloalquilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes se elegirán, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OCX=OFN(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Preferentemente el cicloalifático(C₃₋₈) se selecciona de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirranilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo.

Preferentemente, en relación con "alifático" y "cicloalifático" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución única o múltiple, por ejemplo la sustitución simple, doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno por -F, -

Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), -OC(=O)-alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)O-alquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Los sustituyentes especialmente preferentes son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

- Se entiende por grupos sustituidos varias veces aquellos que se han sustituido varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos distintos o en los mismos átomos, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C, como en el caso del -CF₃ o -CH₂CF₃, o en átomos diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede realizarse con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Eventualmente, un sustituyente puede estar a su vez sustituido; por ejemplo -O-alifático incluye, entre otros, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH. Preferentemente el alifático o cicloalifático están sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Es especialmente preferente que alifático o cicloalifático esté sustituido con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.
- 10 Preferentemente, arilo significa, en cada caso con independencia, un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomo dentro de este anillo; los grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cualquier grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo. Los arilos preferentes son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluorantreno, fluoreno, indanilo y tetralinilo. Son especialmente preferentes fenilo y el naftilo. En el supuesto de que el arilo esté sustituido una o varias veces, entonces los sustituyentes del arilo podrán ser iguales o distintos y ocupar cualquier posición posible del arilo y se elegirán, independientemente entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Son arilos sustituidos preferentes 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y 3,4-dimetilfenilo.
- 25 Preferentemente heteroarilo significa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, dichos heteroátomos son iguales o distintos y se eligen entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso de sustitución del heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y ocuparán cualquier posición posible del heteroarilo; el heterociclo puede formar también parte de un sistema bi- o poli-cíclico. El "heteroarilo" se selecciona preferentemente de entre el grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo o oxadiazolilo; la unión puede realizarse a través de cualquier eslabón posible del anillo del grupo heteroarilo. En el supuesto de que el heteroarilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes heteroarilo pueden ser iguales o distintos y ocupar cualquier posición posible del heteroarilo, y se eligen, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NH-C(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; eventualmente los átomos de N existentes en el anillo pueden estar en cada caso oxidados (N-óxido).

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

- 45 Son especialmente preferentes los sustituyentes para (hetero)arilo elegidos, con independencia entre sí, de entre -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₂NH₂, -SO₃H, =O y -R₀. Son sustituyentes preferentes: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), -O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)O-alquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Los sustituyentes especialmente preferentes son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

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

Según cada modelo de sustitución, los compuestos de la invención podrán ser quirales o no quirales.

En lo que respecta al sistema de anillo espiro, los compuestos de la invención son isómeros donde el modelo de sustitución del sistema de anillo espiro-ciclohexano puede denominarse también cis/trans, Z/E o syn/anti. Los isómeros "cis/trans" son un subgrupo de estereoisómeros (isómeros de configuración).

- 55 En una forma de realización preferente, el exceso diastereomérico (DE) del isómero cis se sitúa en al menos el 50% DE, con preferencia al menos el 75% DE, con mayor preferencia al menos el 90% DE, con especial preferencia al menos en el 95% DE y en particular en al menos el 99% DE. En otra forma de realización preferente, el exceso diastereomérico del isómero trans se sitúa con preferencia en al menos el 50% DE, con mayor preferencia al menos en el 75% DE, con

especial preferencia al menos en el 90% DE, con total preferencia al menos en el 95% DE y en particular en al menos el 99% DE.

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

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

- 15 Los expertos conocen métodos apropiados para la separación de enantiómeros. Como ejemplos cabe mencionar HPLC preparativa con fases estacionarias quirales y conversión de los enantiómeros en compuestos intermedios diastereómeros. Dicha conversión en compuestos intermedios diastereómeros puede realizarse, por ejemplo, por formación de sales con ácidos quirales, enantioméricamente puros. Una vez separados los diastereómeros así formados, la sal puede convertirse de nuevo en una base libre o bien convertirse en otra sal.

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

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

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

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

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

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

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

- 45 En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 3ª generación. En otras palabras, en esta forma de realización, los grupos funcionales R_0 a R_{19} pueden estar en cada caso eventualmente sustituidos, pero los sustituyentes correspondientes no podrán estar sustituidos de nuevo.

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 1ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 2ª generación ni de 3ª generación. En otras palabras, en esta forma de realización, los grupos funcionales R_0 a R_{19} no están sustituidos.

- 50 Son preferentes los compuestos en los que "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significan alifático o cicloalifático sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; y "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significan arilo o heteroarilo sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂, en forma de racemato; de enantiómeros, diastereómeros, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o de un diastereómero individual; de bases y/o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

55

Para una forma de realización preferente de los compuestos de la invención, se aplica que R₁ y R₂ juntos forman un anillo y significan -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Son especialmente preferentes los compuestos en los que R₁ y R₂ forman un anillo y juntos significan -CH₂CH₂CH₂-.

- 5 Son también preferentes los compuestos en los que R₃ significa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido en el anillo una o varias veces; -alquilo(C₁₋₅) no sustituido o sustituido una o varias veces; -cicloalquilo(C₄₋₈) no sustituido o sustituido una o varias veces; -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituidos o sustituidos una o varias veces.

- 10 Son especialmente preferentes los compuestos en los que R₃ significa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituidos o sustituidos una o varias veces con -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; -etilo, -n-propilo, -2-propilo, -alilo, -n-butilo, -isobutilo, -sec-butilo, -tert-butilo, -n-pentilo, -isopentilo, -neopentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo o -ciclohexilo, en cada caso no sustituidos o sustituidos una o varias veces con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅, preferentemente dichos -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo y -bencimidazolilo son no sustituidos; en especial -fenilo no sustituido o sustituido una vez con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etilo, -n-propilo o -n-butilo, no sustituidos o sustituidos una o varias veces con -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en especial con -OCH₃.

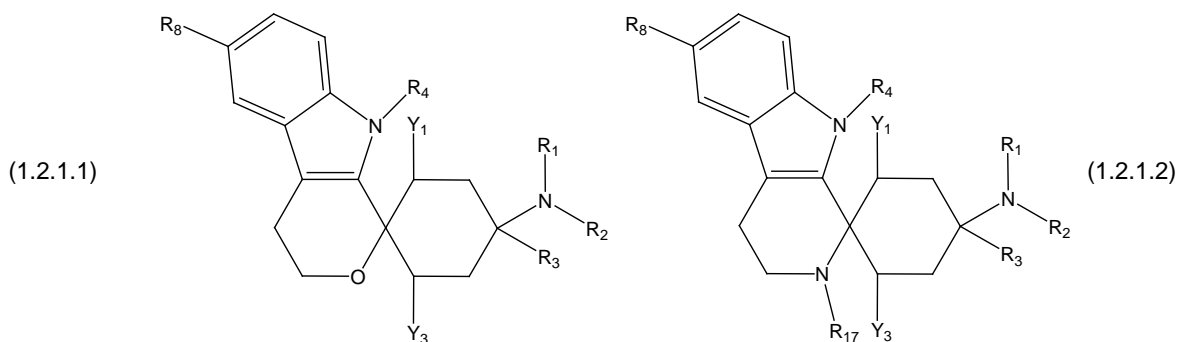
En una forma de realización preferente de los compuestos de la invención, se aplica que R₅ significa -H, -CH₃, -COOH, -COOCH₃, -CH₂O-fenilo, dicho fenilo puede estar sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂, o significa -CH₂OH. Son especialmente preferentes los compuestos en los que R₅ es H.

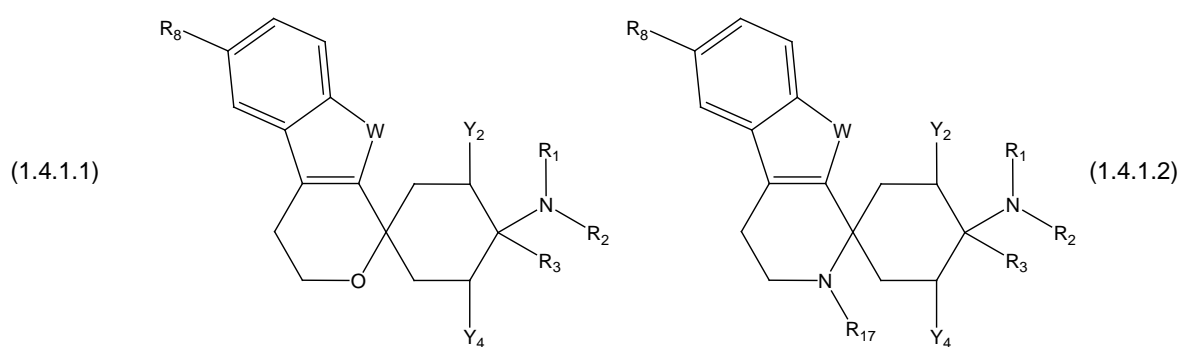
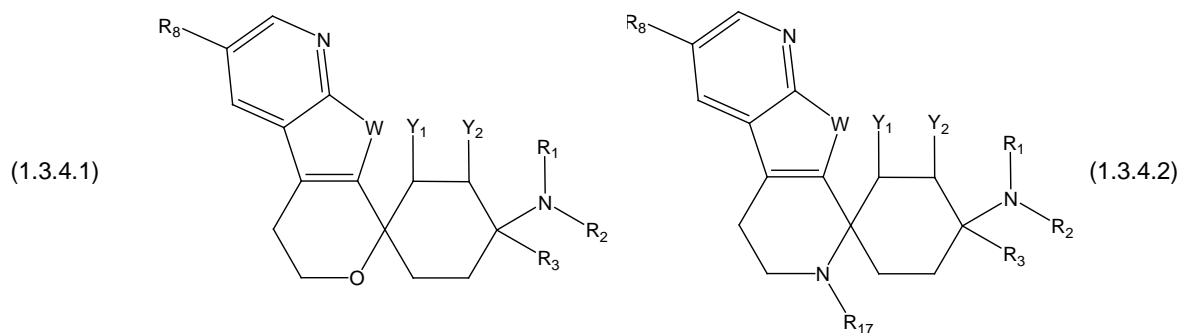
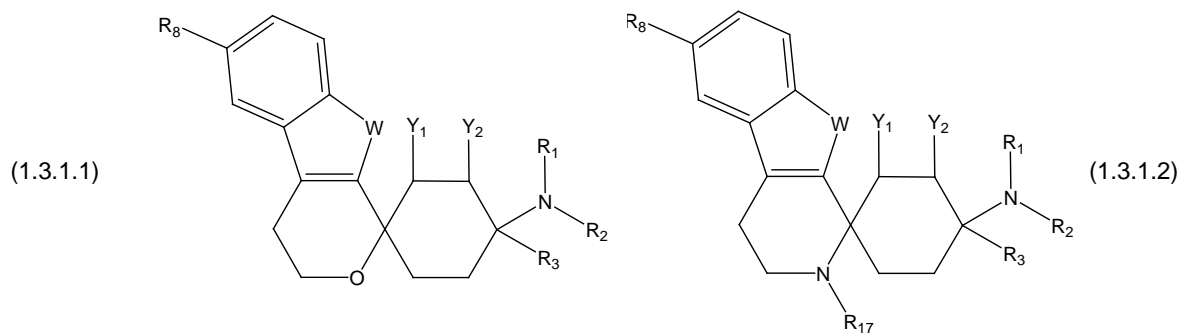
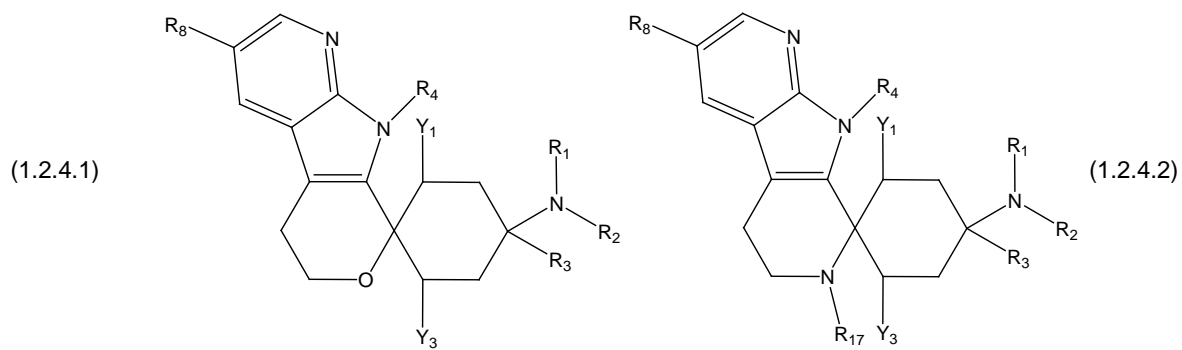
- 20 Son también preferentes los compuestos en los que R₆ significa -H; -metilo, -etilo, -CF₃, -bencilo o -fenilo, pudiendo dicho bencilo o fenilo estar sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos en los que R₆ significa H.

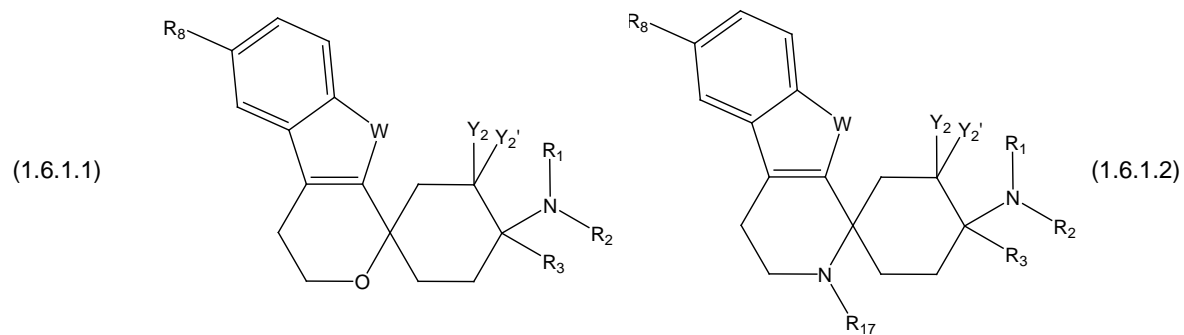
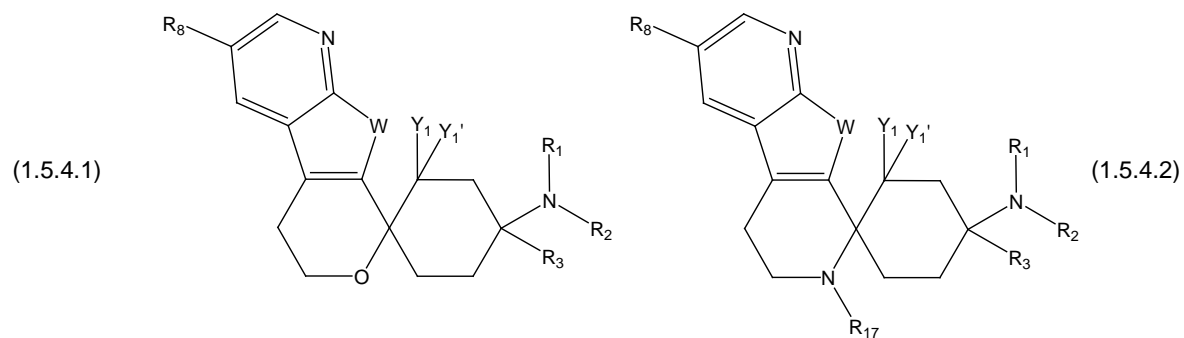
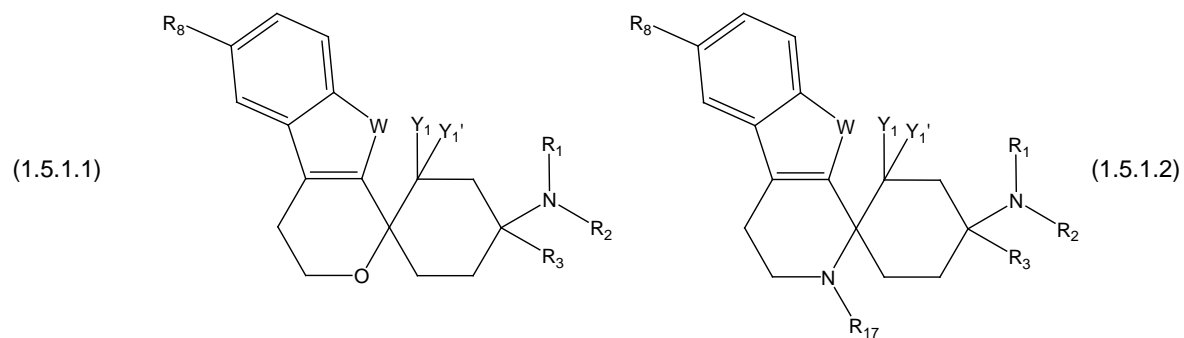
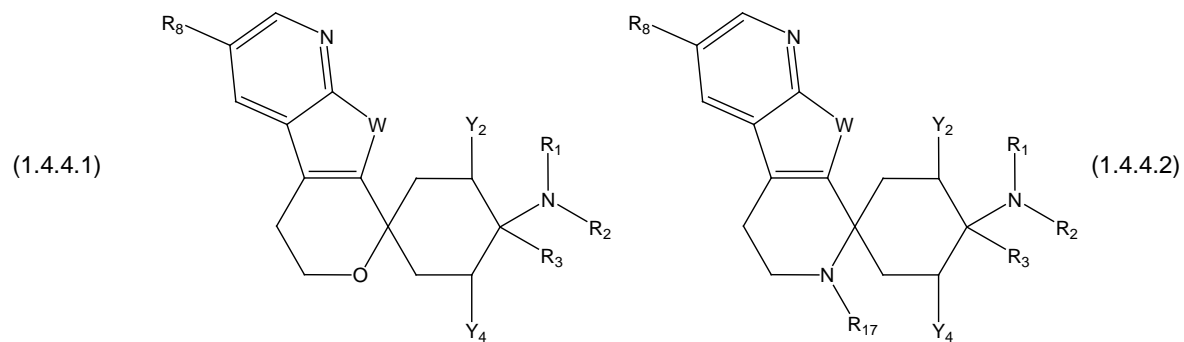
- 25 Son también preferentes los compuestos en los que R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente entre sí, significan -H; -alquilo(C₁₋₅) ramificado o lineal, no sustituido o sustituido una o varias veces; -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -NH₂, -COOH, -COOCH₃, -NHCH₃, -tienilo, -pirimidinilo, -piridilo, -N(CH₃)₂ o -NO₂; preferentemente uno de los grupos R₇, R₈, R₉ y R₁₀ significa -H; -alquilo(C₁₋₅), ramificado o lineal, no sustituido o sustituido una o varias veces; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂ o -NO₂, mientras que los demás grupos son -H; o dos de los grupos R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente entre sí, significan -H; -alquilo(C₁₋₅) ramificado o lineal, no sustituido o sustituido una o varias veces; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂ o -NO₂, mientras que los demás grupos son -H. Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos en los que R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente entre sí, significan -H, -F, -OH, -Cl o -OCH₃.

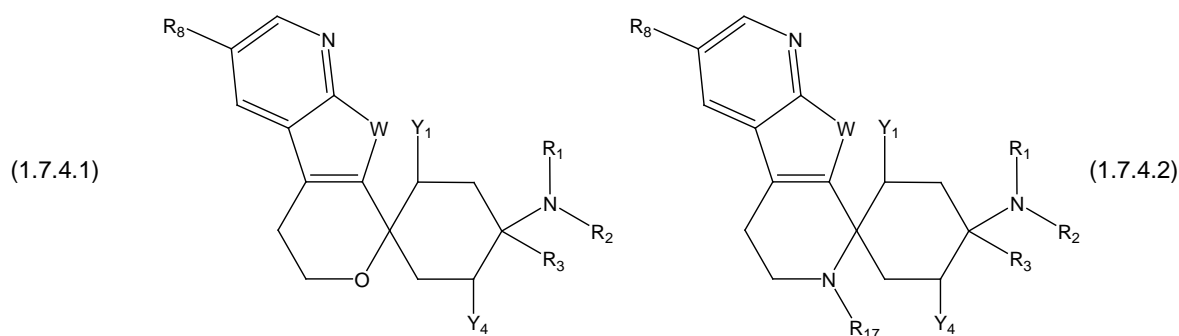
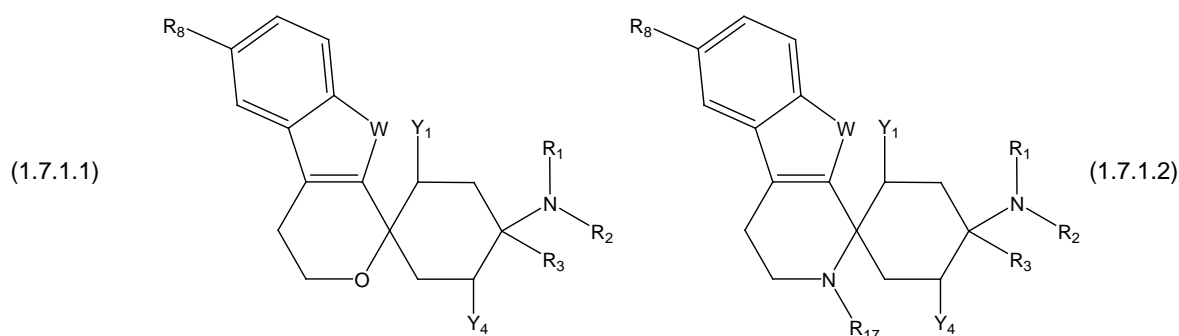
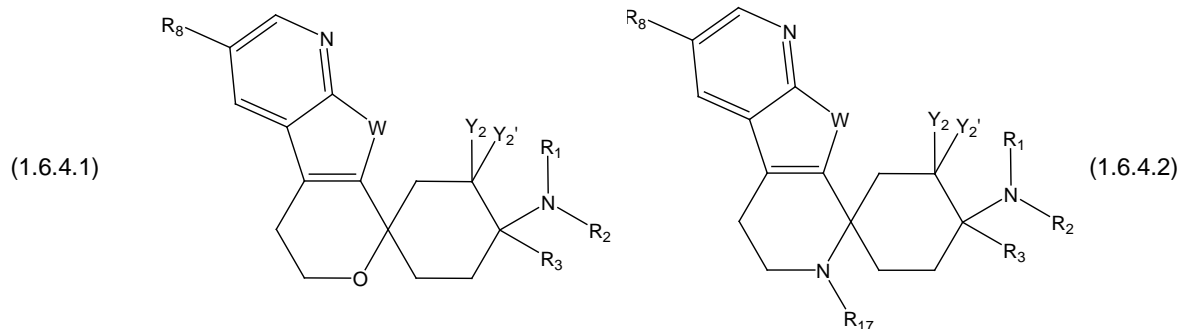
Son especialmente preferentes los compuestos en los que X significa -O-. Son también especialmente preferentes los compuestos en los que X significa -NR₁₇-.

- 35 Las formas de realización preferentes de los compuestos de la invención de fórmulas generales (1.2.1), (1.2.4), (1.3.1), (1.3.4), (1.4.1), (1.4.4), (1.5.1), (1.5.4), (1.6.1), (1.6.4), (1.7.1) y (1.7.4) tienen las fórmulas generales (1.2.1.1), (1.2.1.2), (1.2.4.1), (1.2.4.2), (1.3.1.1), (1.3.1.2), (1.3.4.1), (1.3.4.2), (1.4.1.1), (1.4.1.2), (1.4.4.1), (1.4.4.2), (1.5.1.1), (1.5.1.2), (1.5.4.1), (1.5.4.2), (1.6.1.1), (1.6.1.2), (1.6.4.1), (1.6.4.2), (1.7.1.1), (1.7.1.2), (1.7.4.1) y (1.7.4.2):









donde preferentemente

R₁ significa -CH₃;

R₂ significa -H o -CH₃;

5 R₃ significa -fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con -F, -Cl, -CN o -CH₃;

R₄ significa -H o -COR₁₂;

R₈ significa -H o -F;

R₁₇ significa -H o -COR₁₂; e

10 Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃ e Y₄, si están presentes, se eligen en cada caso, independientemente, de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-NH-alifático(C₁₋₆), -alifático(C₁₋₈)-N-(alifático(C₁₋₈))₂, -cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)-cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)-arilo, -alifático(C₁₋₆)-heteroarilo, -S-alifático(C₁₋₈), -S-arilo, -arilo y -heteroarilo; con la condición de que al menos uno de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃ e Y₄ sea distinto de -H.

Son especialmente preferentes los compuestos del grupo:

- 15
- (±)-N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato;
 - (±)-N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato;

- (±)-2-metil-4-(dimetilamino)-4-fenilespiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindolo)], hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato; 2-
- (±)-2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 5 • (±)-2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato; 2-
- (±)-2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,3,5-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,2,6-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,2,5-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 10 • 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(4-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,2,3-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-3,4-difenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 15 • 3-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,3-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-2-(metiltio)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 20 • N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,3,5-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 25 • N,N,2,6-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,2,5-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(4-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,2,3-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 30 • N,N-dimetil-3,4-difenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,3-trimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 35 • 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-2-(metiltio)-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;

- N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 5 • 2-bencil-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 6'-fluor-2-(3-fluorbencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 10 • 3,3,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 15 • 2,6,6'-trifluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 4-butil-3,3,6'-trifluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 4-butil-2,2,6'-trifluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 20 • 2,6,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 4-butil-2,6,6'-trifluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,6'-difluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 4-butil-3,6'-difluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 25 • 4-butil-2,6'-difluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3,6'-trifluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,6'-difluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 30 • 2,6,6'-trifluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2-difluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3-fluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-fluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 35 • 2,6-difluor-4-(3-fluorfenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;

ES 2 371 230 T3

- (E)-1-(4-(dimetilamino)-3-fluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-2-fluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 5 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-3,3-difluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,2-difluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 10 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,6-difluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-3,6'-difluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,6'-difluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 15 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-3,3,6'-trifluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,2,6'-trifluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 20 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,6,6'-trifluor-4-(3-fluorfenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 2-metil-4-(dimetilamino)-4-fenilespiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,7,8,9-pentahidro-pirido[3,4-b]-7-azaindol)];
- N,N,2-trimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina; y
- 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 25 • 6'-fluor-2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina
- 30 • 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo;
- 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 35 • 4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metanol;
- 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)etanol;
- 40 • 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona;

- amida de ácido N-((4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metil)-3-fenilcinámico;
 - 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)etoxi)acetato de tert-butilo;
- 5 • 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetonitrilo
- o sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos.

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

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

Además de al menos un compuesto de la invención, los medicamentos de la invención contienen eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos, así como materiales de tipo vehículo, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y pueden administrarse como formas medicamentosas líquidas, tales como soluciones inyectables, gotas o zumos, como formas medicamentosas semisólidas, tales como granulados, tabletas, pastillas, parches, cápsulas, 15 emplastos/parches pulverizables o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc., y de la cantidad a utilizar de los mismos dependerá de si el medicamento se administra por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o en los ojos. Para la administración oral son idóneas las formulaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes; para la parenteral, tópica e inhalativa son idóneas las soluciones, suspensiones, formulaciones secas 20 fácilmente reconstituibles, así como los nebulizadores. Los compuestos de la invención en formulación "depot", en forma disuelta o en un emplasto, eventualmente con incorporación de agentes que faciliten la penetración en la piel, constituyen formulaciones idóneas para la aplicación percutánea. Las formas de presentación a emplear por vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de la invención de modo retardado. Los compuestos de la invención pueden aplicarse también en forma "depot" de larga duración por vía parenteral, por ejemplo en implantes o bombas 25 implantadas. En principio, a los medicamentos de la invención se pueden incorporar también otros principios activos bien conocidos por los expertos.

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

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

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

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

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

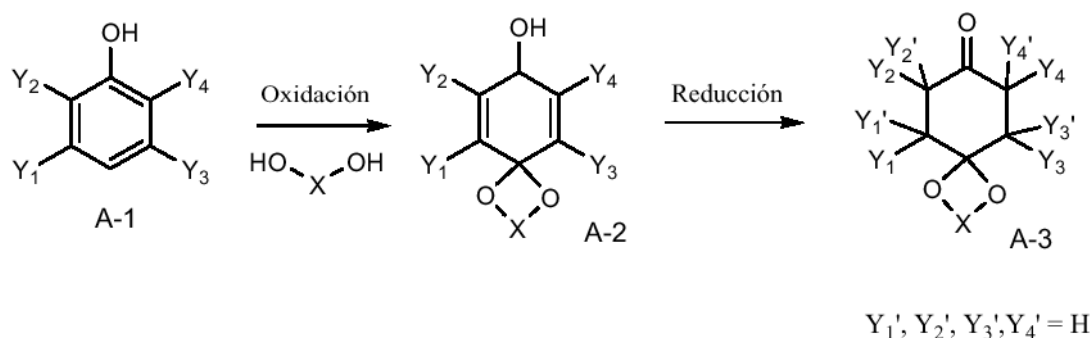
40 Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de estados de ansiedad (miedo), estrés y de síndromes relacionados con estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, dependencia y/o abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, dificultades 45 auditivas, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, como anticonvulsivo o anestésico o bien para la coadministración para el tratamiento junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de 50 síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción opioide.

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

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

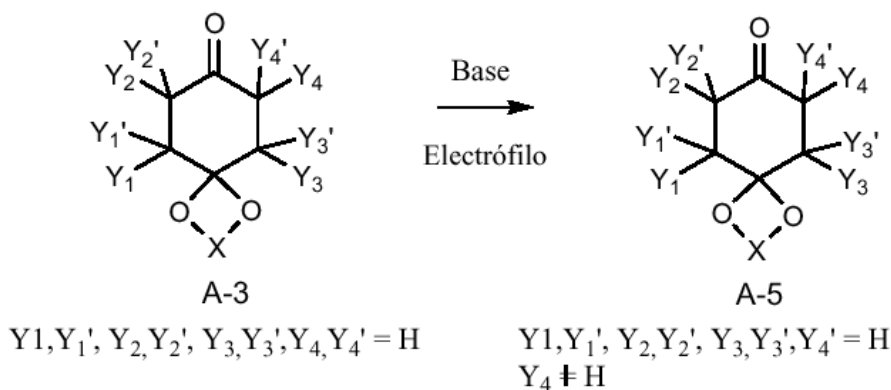
- 5 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la obtención de los compuestos de la invención que se detalla en la descripción y en los ejemplos siguientes.

a) Derivatización en la posición 2,3,5 y/o 6 de los cetales de ciclohexanodiona



- 10 Los cetales de ciclohexanodiona sustituida del tipo A-3 pueden sintetizarse por métodos conocidos por el experto a partir de los materiales de partida (eductos) A1. En la bibliografía técnica se describe la oxidación de fenoles A-1 con reactivos de yodo hipervalentes para formar cetales intermedios de ciclohexadienona A-2 (Rose y col., Can. J. Chem., 74, 1996, 1836). Los compuestos de fórmula A-3 pueden obtenerse después a partir de los correspondientes cetales A-2 por métodos conocidos por el experto, mediante reducción bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de catalizadores metálicos, por ejemplo de rodio.

15 b) Derivatización en la posición 2 de los cetales de ciclohexanodiona

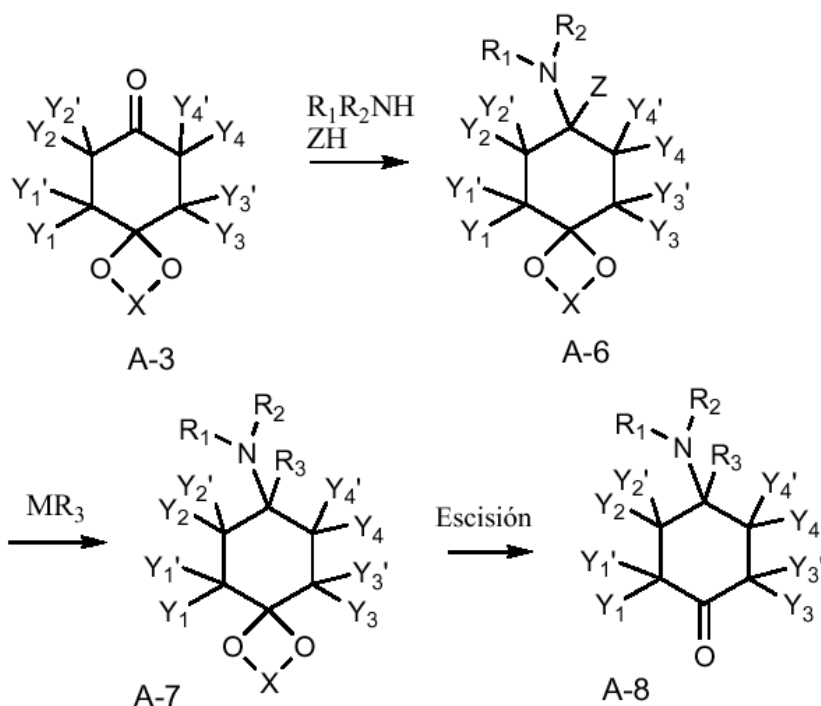


- 20 Los cetales de ciclohexanodiona sustituidos en posición α de fórmula general A-5 pueden obtenerse por reacción de los cetales no sustituidos A-3 con una base, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS), hexametildisilazida potásica (KHMDs), hidruro sódico (NaH), hidruro potásico (KH), metanolato sódico (NaOMe), tert-butilato potásico (K-tOBu), bases amínicas por ejemplo dietilamina (HNEt₂), diisopropiletilamina (base de Hünig), piperidina, pirrolidina, prolina, y con los correspondientes electrófilos, por ejemplo del tipo Y₄-X (donde X = p.ej. Br, I, O-Tos, O-Tf, etc. e Y₄ = p.ej. alquilo, bencilo), en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME), metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), a una temperatura entre -78°C y 150°C.
- 25 Por lo demás, el anión generado puede hacerse reaccionar con los correspondientes sistemas aceptores de Michael. La introducción de heteroátomos puede realizarse por reacción con compuestos di-azufre (Y₄ = S-alquilo o S-arilo), con los correspondientes reactivos de fluoración electrófilos, por ejemplo Selectfluor™ (Y₄ = F), los correspondientes reactivos de aminación electrófilos, por ejemplo N-alcoxicarbonil- o N-carboxamido-oxaziridinas (Y₄ = NR₂) o los correspondientes reactivos de hidroxilación electrófilos, por ejemplo complejo de oxodiperoximolibdeno(piridina)(hexametilfosforotriamida) (MoOPH) (Y₄ = OH).
- 30

Las reacciones aldólicas pueden realizarse en medio ácido. Los sustituyentes pueden introducirse además por reacción de Mannich en condiciones ácidas (ácido canforsulfónico, p-TosOH, etc.).

c) Síntesis de las aminociclohexanonas

(1) Vía del aminonitrilo/triazol



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

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

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

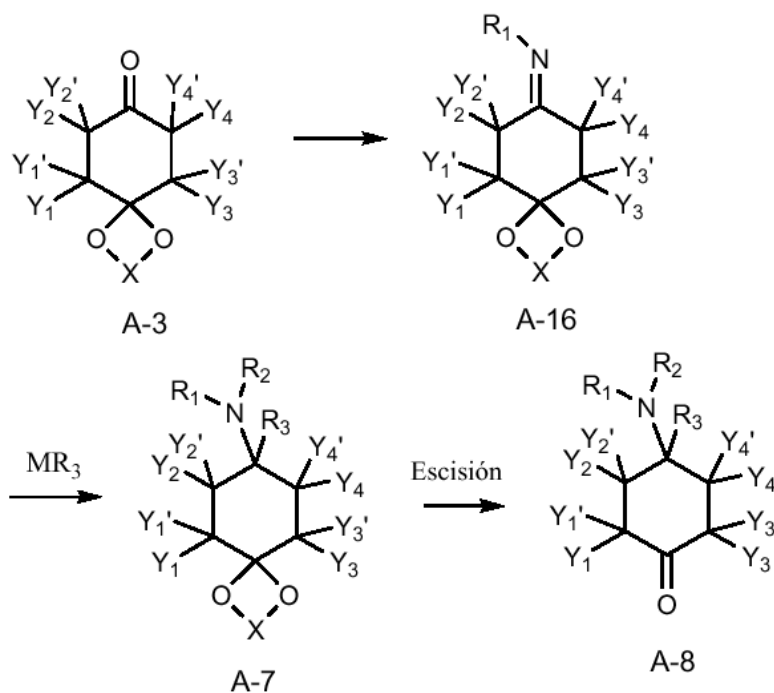
15 En general, se pueden obtener también los cetales A-7 por sustitución de los grupos salientes idóneos Z de las estructuras de fórmula A-6. Preferentemente grupos salientes idóneos son grupos ciano-1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos salientes idóneos son grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y pirazol-1-ilo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

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

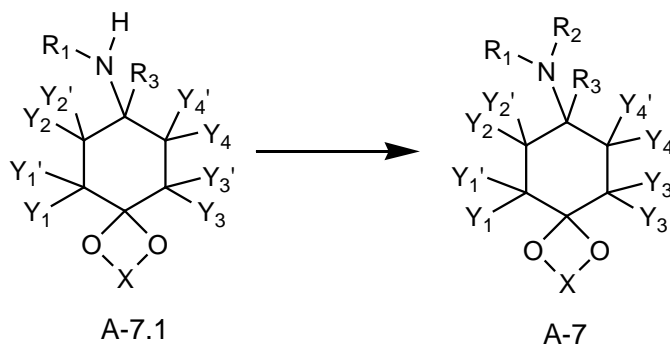
25 Los compuestos organometálicos son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la bibliografía técnica.

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

(2) Vía de la imina

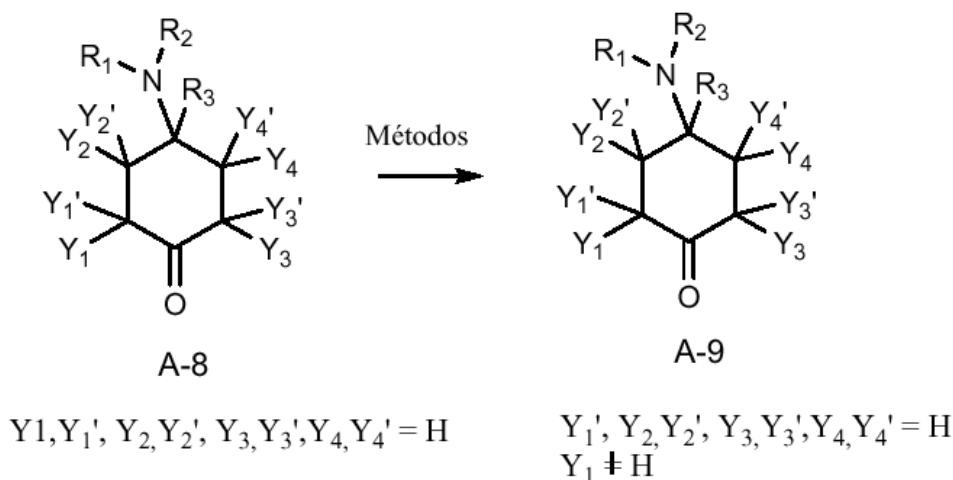


- 5 En la vía de la imina se sintetiza, a partir de un compuesto previo de cetona A-3, la imina A-16, la cual, empleando un nucleófilo MR₃, se convierte en el compuesto A-7 y después en el A-8. Los compuestos requeridos A-16 para llegar a la imina pueden obtenerse por métodos conocidos por el experto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



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

d) Derivatización en la posición 2 de las aminociclohexanonas



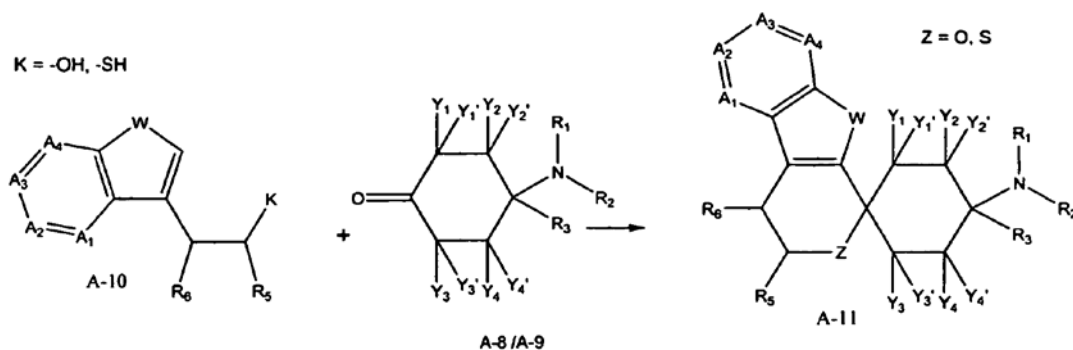
Las aminociclohexanonas sustituidas de tipo A-9 pueden sintetizarse por métodos conocidos del experto a partir de los productos de partida ya conocidos A-8.

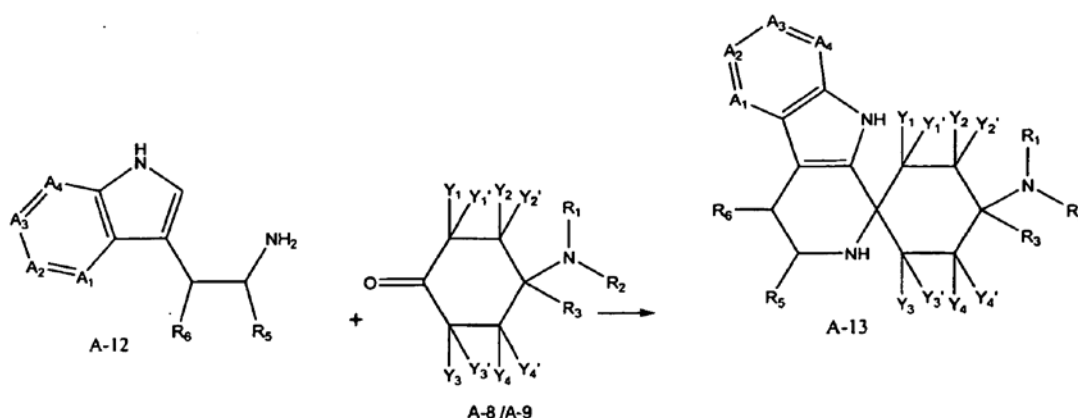
Método 1

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

Método 2

- 10 Las aminociclohexanonas sustituidas en posición α del tipo A-9 pueden obtenerse por reacción de los cetales no sustituidos A-8 con una base, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS), hexametildisilazida potásica (KHMDS), hidruro sódico (NaH), hidruro potásico (KH), metanolato sódico (NaOMe), tert-butilato potásico (K-tOBU), bases amínicas como dietilamina (HNEt₂), diisopropiletamina (base de Hünig), piperidina, pirrolidina, prolina, y con los correspondientes electrófilos, por ejemplo del tipo Y_4-X (en el que $X =$ p.ej. Br, I, O-Tos, O-Tf, etc.), en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dietil éter (Et₂O), tetrahydrofurano (THF), dimetoxietano (DME), metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), a una temperatura entre -78°C y 150°C. Por lo demás, el anión generado puede hacerse reaccionar con los correspondientes sistemas aceptores de Michael. La introducción de heteroátomos puede realizarse por reacción con compuestos di-azufre ($Y_4 = S$ -alquilo o S-arilo), con los correspondientes reactivos de fluoración electrófilos, por ejemplo Selectfluor™ ($Y_4 = F$), los correspondientes reactivos de aminación electrófilos, por ejemplo N-alcoxicarbonil- o N-carboxamido-oxaziridinas ($Y_4 = NR_2$) o los correspondientes reactivos de hidroxilación electrófilos, por ejemplo complejo de oxidiperoximolibdeno(piridina)(hexametilfosforotriamida) (MoOPH) ($Y_4 = OH$). Las reacciones aldólicas pueden realizarse en medio ácido. Los sustituyentes pueden introducirse además por reacción de Mannich en condiciones ácidas (ácido canforsulfónico, p-TosOH, etc.).
- 25 e) Síntesis de compuestos espirocíclicos del tipo A-11 y A-13



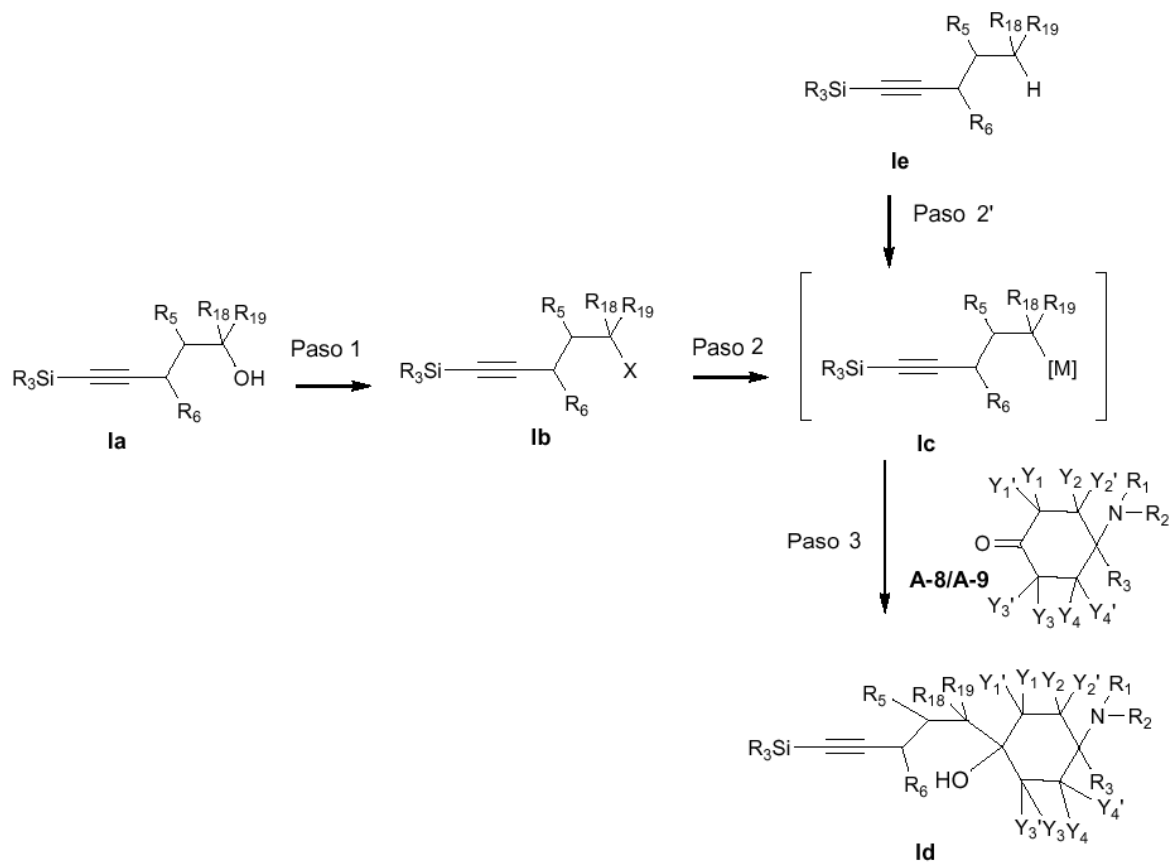


Los compuestos triptofol y otros heterociclos del tipo A-10 (K = O) pueden utilizarse para reacciones del tipo oxa-Pictet-Spengler, y las triptaminas y otros heterociclos del tipo A-12 para reacciones del tipo Pictet-Spengler, con cetonas del tipo A-8/A-9 mediante la adición de al menos un reactivo apropiado elegido de entre el grupo de ácidos, anhídridos, ésteres y sales ligeramente ácidas o ácidos de Lewis, para formar los productos de fórmula A-11/A-13. En caso de ser X = SH, la reacción transcurre de forma parecida. Para ello se emplea al menos un reactivo elegido de entre el grupo de ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos o ácidos sulfónicos o sus correspondientes anhídridos, carboxilatos de trialquilsililo, sales ácidas, ácidos inorgánicos y ácidos de Lewis elegidos de entre el grupo formado por trifluoruro de boro, cloruro de indio (III), tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio (III), o con adición de al menos una sal de un metal de transición, preferentemente con adición de al menos un triflato de un metal de transición (trifluorometanosulfonato de un metal de transición), en especial con adición de al menos un trifluorometanosulfonato de un metal de transición elegido de entre el grupo formado por trifluorometanosulfonato de escandio (III), trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y trifluorometanosulfonato de indio (III), eventualmente con adición de Celite, con reactivos unidos a una fase sólida o con reactivos, a temperatura elevada o más baja que la ambiente, con o sin irradiación de microondas, eventualmente en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo en hidrocarburos clorados o no clorados, con preferencia aromáticos; en acetonitrilo; en disolventes etéreos, con preferencia en dietil éter; o en THF; o en nitrometano, si procede también en alcoholes o en agua.

Con preferencia especial se emplean para ello para-toluenosulfonato de piridinio, pentóxido de fósforo en presencia de Celite, eterato de trifluoruro de boro, ácido trifluoracético, ortotitanato de tetraisopropilo junto con ácido trifluoracético, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoracético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ésteres polifosfato, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico HCl gas, ácido sulfúrico junto con tampón acetato, tetracloruro de estaño.

f) Síntesis de compuestos espirocíclicos de tipo A-14

Síntesis de componentes: alquinos

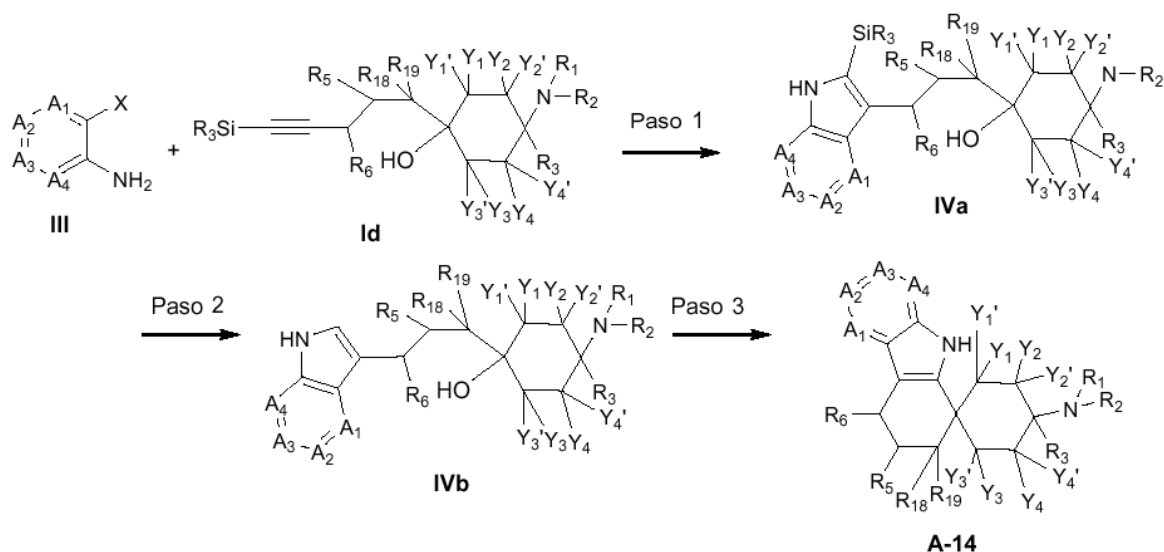


5 En el paso 1 se convierten los alcoholes de fórmula general 1a indirectamente a través de un grupo saliente (por ejemplo, $-\text{OSO}_2\text{-Me}$, $-\text{OSO}_2\text{-p-tolueno}$, $-\text{OTf}$) o directamente (en una condensación redox de Mukaiyama) en los haluros de fórmula general 1b ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Por intercambio de halógeno por metal se convierten éstos en los correspondientes organilos de litio ($[M] = \text{Li}$) o en reactivos de Grignard ($[M] = \text{MgX}$) del tipo 1c (paso 2).

10 Como alternativa, en el paso 2' partiendo de alquinos de fórmula general 1e (en la que R_{18} o $R_{19} = \text{p.ej. SO}_2\text{Ph, SPh, -CN, -C(=O)N(CH}_3\text{)OCH}_3$) y por desprotonación con amidas de litio (por ejemplo LDA), se obtienen los organilos de litio del tipo 1c.

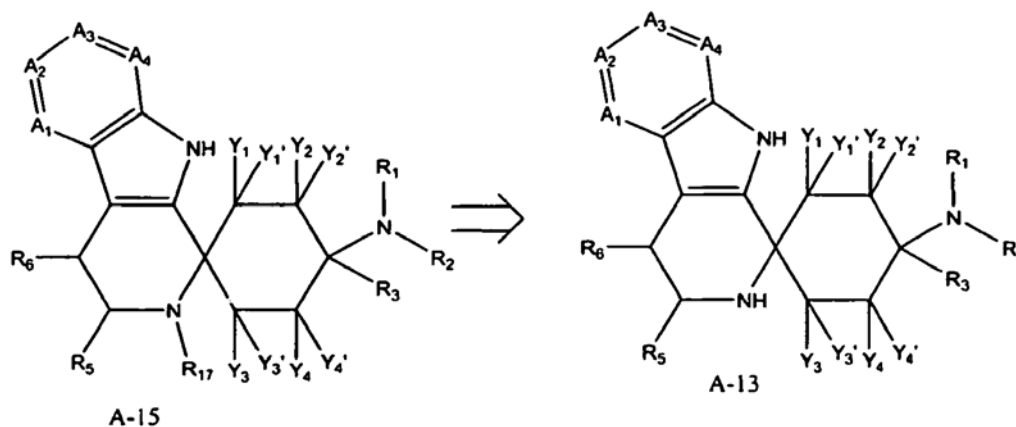
En el paso 3 se hacen reaccionar los organilos metalados de fórmula general 1c mediante adición 1,2 al grupo carbonilo de las ciclohexanonas de fórmula general A-8/A-9 para obtener los correspondientes componentes de síntesis del tipo 1d.

Reacción de Larock y espirociclación



En el paso 1 se hacen reaccionar los compuestos de fórmula general III, donde X es un grupo halógeno o un sulfonato, en el sentido de una síntesis de indol, por reacción de Larock con adición de un catalizador de paladio, con alquinos de fórmula general Id, para obtener indoles de fórmula general IVa. Los compuestos de fórmula general III son productos comerciales (se encontrarán síntesis ilustrativas por ejemplo en WO 2008/009416). En el paso 2 se desililan los compuestos de fórmula general IVa en presencia de un fluoruro o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico para obtener los compuestos de fórmula general IVb. Para obtener los compuestos espirocíclicos de fórmula general A-14, se hacen reaccionar los alcoholes de fórmula general IVb mediante la adición de un ácido orgánico o de su éster de trimetilsililo o de un ácido inorgánico o mediante la adición de una sal de un metal de transición.

g) Derivatización de compuestos espirocíclicos (aminas secundarias)



Las aminas secundarias de tipo A-13 pueden acilarse, sulfonilarse o carbamoilarse para obtener los compuestos del tipo A-15 por procedimientos conocidos por el experto. Preferentemente estas reacciones se llevan a cabo a temperatura elevada, en especial con irradiación de microondas.

Un método de este tipo ya conocido puede ser la reacción con un anhídrido o un cloruro de ácido con adición de una base, por ejemplo trietilamina.

Los compuestos de fórmula general A-13 pueden hacerse reaccionar con isocianatos para convertirlos en los correspondientes derivados urea de tipo A-15.

Por lo demás, los compuestos de fórmula general A-13 pueden hacerse reaccionar con aldehídos con adición de al menos un reductor, para llevar a cabo una aminación reductora que conduce a los compuestos de tipo A-15.

h) Compuestos previos de síntesis

Los compuestos de fórmulas generales A-1, A-3, A-10 y A-12 son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos del estado de la técnica o por métodos que los técnicos pueden derivar fácilmente del estado de la técnica. Son especialmente relevantes al respecto las citas siguientes: Jirkovsky y col., J. Heterocycl. Chem. 12, 1975, 937-940; 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; Lednicer y col., J. Med. Chem. 23, 1980, 424-430; Bandini y col., J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 – 5389; Davis y col., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi y col., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta 2; 1919; 239; Katz y col., J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac y col., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ma y col., J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato y col., J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5 – 8.

En los que respecta a otros detalles de la síntesis de los compuestos de la invención, en especial en lo relativo a la síntesis de los componentes apropiados como materiales de partida, se remite a los documentos WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/124903 y WO 2008/009416. Los expertos comprenderán fácilmente que los componentes empleados como materiales de partida para la síntesis de los compuestos de la invención pueden obtenerse de modo similar a los esquemas de síntesis y ejemplos de realización publicados en estas patentes.

Ejemplos

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

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

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

30 1. Síntesis de componentes*Componentes cetona**(±)-4-dimetilamino-2-metil-4-fenilciclohexanona*

Bajo atmósfera de argón se deposita en un matraz diisopropilamina (2,1 ml, 15 mmol) en THF seco y se añade, a 30°C, n-butil-litio en hexano (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Se enfría la mezcla de reacción a -78°C. A esta solución se añade gota a gota durante 10 min 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) disuelta en 10 ml de THF seco. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y a continuación se añade yoduro de metilo (1,86 ml, 30 mmol). Se calienta a t.amb. y se agita durante 18 h más. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio y se recoge el residuo en DCM. Se extrae con HCl 1N (3 x 30 ml). Se basifica la fase acuosa con NaOH 5N (20 ml) y se extrae con DCM (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O (2 x 10 ml) y se secan con Na₂SO₄. El residuo semisólido obtenido por eliminación del disolvente (1,2 g) se recristaliza en acetato de etilo (1 ml).

Rendimiento = 549 mg (23%)

Punto de fusión = 50°C

(±)-2-bencil-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona

Bajo atmósfera de argón se deposita en un matraz diisopropilamina (2,1 ml, 15 mmol) en THF seco (30 ml) y se añade, a -30°C (temperatura de baño), una solución de butil-litio en hexano (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Se enfría la mezcla de reacción a -78°C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añade gota a gota durante 15 min 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) disuelta en THF seco (10 ml). Se mantiene la mezcla a -78°C durante 30 min. Después se añade bromuro de bencilo (3,6 ml, 30 mmol) disuelto en THF seco (20 ml), durante 10 min. Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 15 min más, después se retira el baño de enfriamiento. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se agita la mezcla durante 18 h más. Para la purificación se añade cuidadosamente agua (1 ml) a la mezcla, después se añade una disolución saturada de NH₄Cl (40 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 40 ml). A continuación se añade a las fases orgánicas HCl 1N (50 ml) y se agita vigorosamente. Se separa la fase acuosa ácida, se lava la fase orgánica con agua (2 x 20 ml). Se reúnen las fases acuosas y se lavan con acetato de etilo

(1 x 30 ml). Se vierte la solución acuosa sobre 70 ml de NaOH 2N. Precipita un aceite de la solución alcalina. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo obtenido (2,27 g) por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (1000 ml)], aislándose uno de los diastereoisómeros posibles.

5 Rendimiento = 1,2 g (40%).

RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32,8, 33,2, 34,9, 37,3, 38,1, 38,3, 38,7, 47,6, 61,5, 126,1, 127,0, 127,6, 128,2, 128,3, 129,0, 135,4, 139,8, 211,4.

(±)-2-(3-fluorbencil)-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona

10 Bajo atmósfera de argón se deposita en un matraz diisopropilamina (2,1 ml, 15 mmol) en THF seco (30 ml) y se añade, a -30°C (temperatura de baño), una solución de butil-litio en hexano (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Se enfría la mezcla de reacción a -78°C. Una vez alcanzada esta temperatura se añade gota a gota en 15 min 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol), disuelta en THF seco (20 ml). Se mantiene la mezcla a -78°C durante 30 min. Se añade en 1 min 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (3,7 ml, 30 mmol) disuelto en THF seco (10 ml). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 10 min más y se retira el enfriamiento. Una vez alcanzada temperatura ambiente, se agita la mezcla durante 18 h más. Para la purificación se añade agua (1 ml) a la mezcla y después se añade una disolución saturada de NH₄Cl (40 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 40 ml). A continuación se añade a las fases orgánicas HCl 1N (30 ml) y se agita vigorosamente. Se separa la fase acuosa ácida y se lava la fase orgánica con agua (2 x 20 ml). Se reúnen las fases acuosas y se lavan con acetato de etilo (1 x 30 ml). Se vierte la solución acuosa sobre 70 ml de NaOH 2N. Precipita un aceite de la solución alcalina. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (2,1 g) por cromatografía [gel de sílice 60 (70 g); acetato de etilo (700 ml)], aislándose uno de los diastereoisómeros posibles.

Rendimiento = 1,11 g (aprox. 34%), pureza aprox. 90%.

25 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33,0, 34,7, 38,1, 38,3, 38,7, 38,8, 47,3, 61,5, 113,0, 113,1, 115,7, 115,9, 124,7, 127,0, 127,1, 127,3, 127,5, 127,9, 128,3, 129,7, 129,8, 135,4, 142,4, 142,5, 161,7, 164,1, 211,0.

(±)-4-dimetilamino-4-fenil-2-tiofenilciclohexanona (diastereoisómero menos polar y diastereoisómero más polar)

30 Bajo atmósfera de argón se deposita en un matraz diisopropilamina (1,65 ml, 11,4 mmol) en THF seco (20 ml) y, a -30°C (temperatura del baño), se añade una solución de butil-litio en hexano (2,5M, 5 ml, 12,5 mmol). Se enfría la mezcla de reacción a -78°C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añade gota a gota en 1-2 min 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) disuelta en THF seco (10 ml). Se mantiene la mezcla a -78°C durante 30 min. Seguidamente se añade el disulfuro de difenilo (2,18 g, 10 mmol) disuelto en THF seco (10 ml), durante 10 min. Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 60 min más, entonces se retira el enfriamiento. Una vez alcanzada temperatura ambiente, se agita la mezcla durante 18 h más. Para la purificación se añade agua (1 ml) a la mezcla y después se añade una disolución saturada de NH₄Cl (40 ml). Después de un mezclado intenso de las fases, se separa el disolvente orgánico y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 40 ml). A continuación se añade HCl 1N (50 ml) a las fases orgánicas y se agitan vigorosamente. Se separa la fase acuosa ácida y se lava la fase orgánica con agua (2 x 20 ml). Se reúnen las fases acuosas y se lavan con acetato de etilo (1 x 30 ml). Se vierte la solución acuosa sobre NaOH 2N (70 ml). Precipita un aceite de la solución alcalina. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (2,48 g) por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); ciclohexano (500 ml), ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (500 ml), acetato de etilo (500 ml)], aislándose el diastereoisómero menos polar de la cetona con un rendimiento de 540 mg (16%) y el diastereoisómero más polar de la cetona con un rendimiento de 730 mg (22%) en forma de sólidos blancos. Los dos diastereoisómeros contienen en cada caso al otro isómero en una cantidad de aprox. el 10%*, de modo que no es posible determinar los puntos de fusión de las sustancias puras.

*Después de reposo prolongado en solución clorofórmica se observa la isomerización de los diastereoisómeros (después de 14 días, la proporción de isómeros no polar/polar varía de aprox. 1:9 a aprox. 1:1,7), de modo que probablemente no es posible aislar los isómeros en la forma pura correspondiente.

50 Diastereoisómero menos polar: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33,8, 36,5, 38,0, 41,4, 53,5, 60,0, 126,6, 127,1, 127,5, 127,7, 128,9, 132,9, 133,9, 137,2, 206,4 (después de restar las señales del otro isómero).

Diastereoisómero más polar: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32,4, 37,2, 38,7, 40,7, 54,4, 61,6, 127,3, 127,4, 127,6, 128,4, 128,9, 132,9, 133,8, 135,9, 206,0 (después de restar las señales del otro isómero).

55 (±)-(5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexil)acetato de metilo (diastereoisómero menos polar y diastereoisómero más polar)

Bajo atmósfera de argón se deposita en un matraz diisopropilamina (2,1 ml, 15 mmol) en THF seco (30 ml) y, a -30°C (temperatura del baño), se añade una solución de butil-litio en hexano (2,5M, 5 ml, 12,5 mmol). Se enfría la mezcla de reacción a -78°C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añade gota a gota durante 1 min 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) disuelta en THF seco (10 ml). Se mantiene la mezcla a -78°C durante 30 min. Después se añade durante 1 min bromoacetato de metilo (1 ml, 10,6 mmol) disuelto en THF seco (5 ml). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h y después se retira el enfriamiento. Una vez alcanzada temperatura ambiente, se agita la mezcla durante 4 h más. Al cabo de aprox. 2 h, la mezcla se enturbia y empieza a formarse un precipitado. Para la purificación se añade agua (1 ml) a la mezcla, después se añade una mezcla de una disolución saturada de NaCl (30 ml) y HCl 2N (20 ml). Se agita la mezcla durante 10 min, se separa la fase orgánica y se extrae con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 ml). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con acetato de etilo (3 x 20 ml) y después se neutralizan vertiéndolas sobre una disolución saturada de NaHCO₃ (aprox. 30 ml). Se basifica fuertemente la solución formada con NaOH 2N y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (2,53 g) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 2:1 (70 ml), ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (70 ml), acetato de etilo (70 ml)], aislándose los dos diastereoisómeros posibles de la cetona con rendimientos de 710 mg (diastereoisómero menos polar, 24%) y 260 mg (diastereoisómero más polar, impurificado con aprox. un 10% de un diéster, aprox. 8%). Debido a que la cetona que lleva dos sustituyentes después de todas las observaciones realizadas no reacciona con triptofol, se prescindió de seguir purificando el compuesto más polar.

(±)-2-alil-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (diastereoisómero menos polar y diastereoisómero más polar)

Bajo atmósfera de argón se deposita en un matraz diisopropilamina (2,1 ml, 15 mmol) en THF seco (30 ml) y, a -30°C (temperatura del baño), se añade una solución de butil-litio en hexano (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Se enfría la mezcla de reacción a -78°C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añade gota a gota durante 15 min 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) disuelta en THF seco (20 ml). Se mantiene la mezcla a -78°C durante 30 min. Después se añade durante 1 min bromuro de alilo (2,6 ml, 30 mmol) disuelto en THF seco (20 ml). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 10 min más, entonces se retira el enfriamiento. Una vez alcanzada temperatura ambiente, se agita la mezcla durante 18 h más. Para la purificación se añade agua (1 ml) a la mezcla, y después se añade una disolución saturada de NH₄Cl (40 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 40 ml). A continuación se añade a las fases orgánicas HCl 1N (30 ml) y se agita vigorosamente. Se separa la fase acuosa ácida, se lava la fase orgánica con agua (2 x 20 ml). Se reúnen las fases acuosas y se lavan con acetato de etilo (1 x 30 ml). Se vierte la solución acuosa sobre NaOH 2N (70 ml). Precipita un aceite de la solución alcalina. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (2 g) por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); ciclohexano/acetato de etilo 1:10 (700 ml)], aislándose el diastereoisómero menos polar de la cetona con un rendimiento de 540 mg (22%). Se obtiene el diastereoisómero más polar en un rendimiento de 470 mg (19%).

(±)-4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona

A una solución de la 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (5,00 g, 23,01 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (70 ml) se añade gota a gota a -78°C y bajo atmósfera de argón diisopropilamida de litio (16,6 ml, 29,91 mmol, 1,8M en tetrahidrofurano, heptano, etilbenceno). Se agita la mezcla a -78°C durante 10 min y después se calienta a temperatura ambiente. Se enfría de nuevo la mezcla de reacción a -78°C y se añade gota a gota N-fluor-bis(fenilsulfonil)amina (NFSI, 9,43 g, 29,91 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml). Se calienta lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Los componentes volátiles se eliminan por completo bajo vacío. Se trata el residuo con acetato de etilo (100 ml) y agua (80 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y bajo vacío se eliminan los componentes volátiles. Se vierte la resina de color amarillo claro resultante con acetato de etilo (50 ml) sobre gel de sílice grosero y se purifica por cromatografía [gel de sílice (150 g), ciclohexano/acetato de etilo 3:1 (500 ml), 2:1 (500 ml), 1:1 (500 ml), 1:2 (1000 ml)]. Se aíslan 663 mg (2,82 mmol, 12%) de la cetona menos polar y 1488 mg (6,32 mmol, 27%) de la cetona más polar en forma de un polvo microcristalino incoloro.

RMN-C¹³-{H¹} (101 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) (diastereoisómero menos polar) = 32,9 (1 C), 35,2 (1 C), 37,9 (2 C), 39,3 (1 C, d, J = 18 Hz, debajo del DMSO-D₆), 61,2 (1 C, d, J = 11 Hz), 90,0 (1 C, d, J = 185 Hz), 126,7 (2 C), 126,9 (1 C), 127,5 (2 C), 136,3 (1 C), 205,0 (1 C, d, J = 13 Hz).

RMN-C¹³-{H¹} (101 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) (diastereoisómero más polar) = 32,0 (1 C), 34,8 (1 C), 38,3 (2 C), 39,4 (1 C, d, J = 18 Hz, debajo del DMSO-D₆), 61,4 (1 C, J = 11 Hz), 89,4 (1 C, d, J = 187 Hz), 127,1 (1 C), 127,3 (2 C), 128,0 (2 C), 135,4 (1 C), 204,3 (1 C, d, J = 14 Hz).

2-(5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexilmetil)isoindolin-1,3-diona (uno de los dos diastereoisómeros posibles)

Se deposita una solución de diisopropilamida de litio (1,8M en hexano, 6 ml, 10 mmol) en un matraz que contiene tetrahidrofurano absoluto (10 ml). Se enfría la solución a -78°C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añade gota a gota durante 1 min 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (1,1 g, 5 mmol) disuelta en THF seco (5 ml). Se mantiene la mezcla a -78°C durante 30 min. Después durante 1 min se añade N-(bromometil)ftalimida (3,6 g, 15 mmol) disuelta en

THF seco (20 ml). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h, entonces se retira el enfriamiento. Una vez alcanzada temperatura ambiente, se agita la mezcla durante 18 h más. Para la purificación se añade agua (1 ml) a la mezcla, después se añade una disolución saturada de NH₄Cl (40 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NH₄Cl (1 x 40 ml). A continuación se añade HCl 1N (50 ml) a las fases orgánicas y se agitan vigorosamente. Se separa la fase acuosa ácida, se lava la fase orgánica con agua (2 x 20 ml). Se reúnen las fases acuosas y se lavan con acetato de etilo (1 x 30 ml). Se vierte la solución acuosa sobre NaOH 2N (70 ml). Precipita un aceite de la solución alcalina. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y a continuación se concentran. Se purifica el residuo resultante (2 g) por cromatografía [gel de sílice 60 G (50 g); ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (700 ml)], aislándose uno de los dos diastereoisómeros posibles de la cetona en un rendimiento de 223 mg (12%).

(±)-3-(5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexil)propionitrilo (uno de los dos diastereoisómeros posibles)

Se añade 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) a una solución de ciclohexilamina (109 mg, 1 mmol), ácido acético glacial (26 mg, 0,43 mmol) y 4-metoxifenol (26 mg, 0,21 mmol) en 10 ml de tolueno. Se calienta la mezcla a 90°C (temperatura del baño) y se añade acrilonitrilo (4 ml, 60,8 mmol) durante 2 h. Después se calienta la mezcla a 120°C. Pasadas 3 h se retira el calentamiento y una vez alcanzada t.amb. se añade a la mezcla NaOH 1N (20 ml). Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y después se secan con MgSO₄. Se elimina el disolvente, quedando un residuo (2,2 g) que solidifica en reposo y consiste principalmente en la cetona inicial y un producto menos polar que ella. Se purifica por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (120 ml)], obteniéndose uno de los dos diastereoisómeros posibles de la cetona en un rendimiento de 400 mg (14%) en forma de aceite.

Ejemplo nº 1 y ejemplo nº 2

Paso 1: *N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina*
(diastereómero no polar y mezcla de diastereómeros polares)

Se disuelve (±)-4-dimetilamino-2-metil-4-fenilciclohexanona (461 mg, 2 mmol) junto con triptofol (322 mg, 2 mmol) en DCM (100 ml) y se añade ácido trifluorometanosulfónico (0,19 ml, 2,14 mmol). Se agita a t.amb. durante 20 h. Se añaden a la mezcla de reacción NaOH 2N (2 ml) y H₂O (2 ml) y se agita durante 20 min. Se lava la fase orgánica primero con NaOH 2N (5 ml), después con H₂O (5 ml) y se secan con Na₂SO₄. Después se elimina el disolvente a vacío. Se recoge el residuo semisólido resultante en 10 ml de etanol y se enfría a 5°C durante 2 h. Se desecha el sólido precipitado. Se purifica el residuo que queda en las aguas madres por cromatografía de columna a través de gel de sílice (50 g, AE/etanol = 4:1). Rendimiento (diastereómero no polar): 375 mg (50%), sólido blanco.

Punto de fusión = 190–210°C

Rendimiento (mezcla de diastereómeros más polares): 83 mg (11%), impurificado en un 20% por otro diastereoisómero.

Paso 2: *N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato (1:1)* (ejemplo nº 1, diastereómero no polar)

Se disuelve (±)-*N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina* (240 mg, 0,64 mmol) en etanol hirviente (100 ml). Después se añade ácido cítrico (124 mg, 0,65 mmol) disuelto en etanol (10 ml) y se enfría la mezcla de reacción aprox. a 5°C. Después de 60 h a esta temperatura se separa el sólido precipitado.

Rendimiento = 135 mg (37%), sólido cristalino de color amarillo claro.

Punto de fusión = 221–223°C

Análisis HPLC/EM: Rt = 2,87 min; m/z = 374,9.

N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato (1:1) (ejemplo nº 2, mezcla de diastereómeros polares)

Se disuelve la mezcla de espiroéteres más polares (83 mg, 0,22 mmol) en etanol hirviente (20 ml). A continuación se añade ácido cítrico (43 mg, 0,22 mmol) disuelto en etanol (10 ml) y se agita la mezcla de reacción a t.amb. durante 1 h. Después de eliminar el disolvente se obtiene el citrato en forma de sólido vidrioso.

Rendimiento = 124 mg (100%)

Punto de fusión = 64–83°C

Análisis HPLC/EM: Rt = 2,63 min; m/z = 375,0 (80 %) y Rt = 2,76 min; m/z = 374,9 (20 %).

50

Ejemplo nº 3

Paso 1: 2-metil-4-(dimetilamino)l-4-fenilespiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9- tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]

5 *Bajo atmósfera de nitrógeno se deposita 4-dimetilamino-2-metil-4-fenil-ciclohexanona (0,42 g, 1,85 mmol) junto con 2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (0,30 g, 1,85 mmol) en un matraz que contiene diclorometano (5 ml) ultraseco. A continuación se efectúa la adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,43 ml, 7,4 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 7 días. Después de añadir el diclorometano se basifica la mezcla con una disolución 1N de Na₂CO₃ y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3x). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan con MgSO₄. Se filtra el material desecante y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se añade metanol (5 ml) al sólido resultante y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtra el sólido por succión, se lava con un poco de metanol y se seca a 50°C con el vacío generado por una bomba de aceite.*

Rendimiento = 0,2 g (28%).

15 *Paso 2: 2-metil-4-(dimetilamino)l-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)], 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato (1:1) (ejemplo nº 3, un diastereómero)*

20 *Se suspende (±)-2-metil-4-(dimetilamino)l-4-fenilespiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (0,194 g, 0,52 mmol) en etanol caliente (6 ml) y se añade una solución también caliente de ácido cítrico (0,099 g) en etanol (3 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 3 h. Después se filtra el precipitado por succión, se lava en porciones con éter y se seca a 60°C bajo alto vacío.*

Rendimiento = 0,215 g (73%).

Análisis HPLC/EM: Rt = 2,0 min; m/z = 376,0.

Ejemplo nº 4

25 *2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 4, un diastereómero)*

30 *Se disuelve (±)-2-bencil-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (349 mg, 1,14 mmol) junto con triptofol (184 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (30 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,24 ml, 1,24 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h. Después de algún tiempo (aprox. 1 h) empieza a formarse un precipitado. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (20 ml) y se agita durante 20 min. El precipitado pasa a la solución. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se evapora el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (535 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo 300 ml], aislándose uno de los espiroéteres diastereoisómeros posibles.*

Rendimiento = 392 mg (76%).

35 Punto de fusión = 122-125°C (recrist. en tolueno).

RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,5, 27,8, 31,7, 31,9, 36,3, 38,2, 44,9, 60,0, 61,7, 74,7, 109,5, 110,8, 118,0, 119,4, 121,6, 125,7, 126,6, 127,0, 127,6, 127,8, 128,0, 129,0, 135,8, 136,3, 137,0, 141,2.

Ejemplo nº 5

40 *Paso 1: 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina*

45 *Se disuelve (±)-2-bencil-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (307 mg, 1 mmol) junto con triptamina (160 mg, 1 mmol) en metanol y se agita a t.amb. durante 24 h. Después se elimina el disolvente bajo vacío y se disuelve el residuo en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se trata la mezcla con ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22,8 mmol) y se agita a t.amb. durante 24 h. Para la purificación, se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (20 ml) y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se evapora el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (260 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo/etanol 1:1 (80 ml), metanol (60 ml)], aislándose uno de los diastereoisómeros posibles.*

Rendimiento = 80 mg (17%), sólido vidrioso (pureza aprox. 95%).

50 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23,1, 28,4, 32,0, 33,2, 36,7, 38,1, 39,7, 45,1, 55,6, 61,9, 110,7, 110,9, 117,9, 119,2, 121,4, 125,9, 126,6, 127,5, 127,8, 127,9, 128,1, 129,1, 135,5, 135,6, 138,3, 141,0.

Paso 2: 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato (1:1) (ejemplo nº 5, un diastereómero)

- 5 Se disuelve 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles, 62 mg, 0,14 mmol) en 2-propanol (3 ml) mantenido en ebullición y se trata con una disolución caliente de ácido cítrico [40 mg, 0,2 mmol, en isopropanol caliente (1 ml)]. Se forma inmediatamente un precipitado. Se mantiene la mezcla a 5°C durante 2 h para completar la precipitación, después se filtra el sólido con una frita y se seca.

Rendimiento = 48 mg (53 %), pureza aprox. 90%.

Punto de fusión = a partir de 148°C.

- 10 RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) = 21,8, 23,1, 26,0, 29,8, 32,5, 35,6, 37,3, 43,1, 43,9, 56,0, 61,9, 71,4, 108,6, 111,1, 117,4, 118,2, 120,6, 126,0, 126,6, 128,0, 128,2, 128,4, 128,6, 129,0, 131,7, 136,0, 137,0, 139,9, 171,2, 176,4.

Ejemplo nº 6:

2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 6, un diastereómero)

- 15 Se disuelve (±)-2-(3-fluorobencil)-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (325 mg, 1 mmol) junto con triptofol (161 mg, 1 mmol) en diclorometano (30 ml) y se tratan con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,22 ml, 1,14 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2,5 h. Después de un cierto tiempo (aprox. 1 h) empieza a formarse un precipitado. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (20 ml) y se agita durante 20 min. De este modo, el precipitado pasa a la solución. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se evapora el disolvente con vacío. Se purifica el residuo resultante (352 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (150 ml)], aislándose uno de los diastereoisómeros posibles.
- 20

Rendimiento = 240 mg (51%).

Punto de fusión = a partir de 108°C.

- 25 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,5, 27,6, 31,6, 32,1, 36,1, 38,2, 44,7, 60,0, 61,7, 74,6, 109,6, 110,9, 112,5, 112,7, 115,5, 115,7, 118,0, 119,5, 121,7, 124,8, 126,7, 127,0, 127,9, 128,0, 129,3, 129,4, 135,7, 136,3, 136,7, 143,8, 143,9, 161,5, 164,0.

Ejemplo nº 7

- 30 *Paso 1: 6'-fluor-2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 7, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)*

- 35 Se disuelve (±)-2-(3-fluorobencil)-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (325 mg, 1 mmol, uno de los dos diastereoisómeros racémicos posibles) junto con 5-fluorotriptofol (179 mg, 1 mmol) en diclorometano (30 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,22 ml, 1,14 mmol). La solución transparente vira del amarillo claro al marrón. Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 1N (30 ml) y se agita durante 15 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Después se evapora el disolvente bajo vacío. Para la cromatografía se tiene que disolver el residuo resultante (477 mg) en acetato de etilo. De este modo precipita un sólido blanco (86 mg) que se identifica por RMN y LC/EM como uno de los 4 diastereoisómeros posibles. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía [gel de sílice 60 (20 g); acetato de etilo (600 ml)]. Se reúne el producto obtenido (242 mg) con el sólido. De este modo se obtiene uno de los 4 diastereoisómeros posibles en un rendimiento total de 328 mg (67%), de punto de fusión = 133-136°C.
- 40

Ejemplo nº 7: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,4, 27,5, 31,6, 32,2, 36,1, 38,2, 44,6, 59,9, 61,6, 74,5, 103,0, 103,3, 109,6, 109,9, 111,3, 111,4, 112,5, 112,7, 115,5, 115,7, 124,7, 126,7, 127,3, 127,4, 127,9, 128,0, 129,4, 132,2, 136,4, 138,8, 143,8, 156,7, 159,0, 161,5, 164,0.

- 45 **Ejemplo nº 8, ejemplo nº 9 y ejemplo nº 10**

Paso 1: 2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 8, isómero más polar, ejemplo nº 9, isómero menos polar, ejemplo nº 10, segundo isómero menos polar, 3 de 4 pares de diastereoisómeros racémicos)

- 50 Se disuelve (±)-2-(3-fluorobencil)-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (478 mg, 1,47 mmol, uno de los dos diastereoisómeros posibles) junto con triptamina (235 mg, 1,47 mmol) en metanol (20 ml) y se agita a t.amb. durante 24 h. Después se elimina el disolvente bajo vacío y se disuelve el residuo en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se trata la mezcla con ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20,3 mmol) y se agita a t.amb. durante 24 h. Para la purificación se trata la mezcla de

reacción con NaOH 2N (24 ml) y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (510 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); metanol (1000 ml)], aislándose un par de diastereoisómeros racémicos relativamente polares (uno de los cuatro isómeros posibles) con un rendimiento de 130 mg (18%, aceite, que solidifica en reposo), de una pureza superior al 95% (isómero más polar) en forma de un sólido vidrioso. Con una segunda separación cromatográfica de las fracciones no polares [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (140 ml), acetato de etilo/etanol 1:1 (30 ml)] se consigue aislar otros dos de los cuatro pares de diastereoisómeros racémicos posibles. De las fracciones, que contienen el isómero menos polar, se separa por lavado con metanol (1 ml) la cetona que no ha reaccionado. De este modo se obtiene el par de diastereoisómeros racémicos en un rendimiento de 29 mg (rendimiento = 4%, isómero menos polar), de un punto de fusión superior a 258°C. Se obtiene también un par de diastereoisómeros racémicos, los segundos más polares, por trituración de los residuos de las fracciones correspondientes con metanol (aprox. 1 ml), en forma cristalina (punto de fusión superior a 138°C con alteración de los cristales), con un rendimiento de 8 mg (1,7%, isómero segundo más polar).

Ejemplo nº 8: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23,0, 28,2, 32,2, 33,0, 36,5, 38,1, 39,7, 44,7, 50,5, 61,7, 110,7, 112,6, 112,8, 115,6, 115,8, 117,9, 119,1, 121,3, 124,9, 126,6, 127,3, 127,8, 128,0, 129,4, 129,5, 135,6, 135,7, 138,1, 143,8, 143,9, 161,5, 163,9.

Ejemplo nº 9: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23,2, 28,5, 31,6, 32,3, 36,6, 37,8, 39,8, 42,8, 55,6, 59,3, 110,6, 110,9, 112,6, 112,8, 115,7, 115,9, 118,0, 119,2, 121,4, 124,8, 126,6, 126,7, 127,3, 127,6, 129,5, 129,6, 135,8, 139,0, 139,1, 144,3, 144,4, 161,5, 164,0.

Ejemplo nº 10: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23,1, 31,2*, 36,4, 36,9, 38,1, 39,7, 45,4, 56,1, 61,5*, 111,2, 112,8, 113,0, 115,7, 115,8, 118,0, 119,2, 121,6, 124,78, 124,81, 126,6, 127,2, 127,9, 128,1, 129,6. 129,7, 135,9, 143,7, 161,7, 164,1.

*señales muy ensanchadas

Ejemplo nº 11

Paso 1: *N,N*-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 11, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles) Se disuelve una mezcla de (±)-4-dimetilamino-4-fenil-2-tiofenilciclohexanona (300 mg, 0,92 mmol) y triptofol (148 mg, 0,92 mmol) con diclorometano (50 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,2 ml, 1,1 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 20 h. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (10 ml) y se agita durante 2 h. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (420 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 4:1 (150 ml)], aislándose uno de los cuatro diastereoisómeros posibles en forma de un sólido vidrioso, que después de triturarse con etanol (2 ml) se convierte en sólido. De este modo se aísla el producto con un rendimiento de 79 mg (18%), de punto de fusión = 228–233°C (a partir de 120°C alteración de los cristales).

Ejemplo nº 11: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,4, 26,9, 28,0, 30,4, 36,5, 38,0, 54,4, 60,48, 60,52, 75,0, 109,5, 111,0, 118,2, 119,4, 121,6, 126,7, 126,9, 127,0, 127,4, 128,6, 133,0, 135,8, 136,1, 136,9, 138,6.

Ejemplo nº 12 y ejemplo nº 13

Paso 1: *N,N*-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 12, isómero menos polar y ejemplo nº 13, isómero más polar, dos de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)

Se disuelve 4-dimetilamino-4-fenil-2-tiofenilciclohexanona más polar (277 mg, 0,85 mmol) junto con triptamina (136 mg, 0,85 mmol) en metanol (20 ml) y se agita a t.amb. durante 24 h. Después se elimina el disolvente bajo vacío y se disuelve el residuo en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se trata la mezcla con ácido trifluoroacético (1,5 ml, 20,3 mmol) y se agita a t.amb. durante 24 h. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (20 ml) y se agita durante 30 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se evapora el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (410 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo/etanol 3:1 (150 ml)], obteniéndose dos de los diastereoisómeros posibles. Se obtiene un par de isómeros menos polares fiel con un rendimiento de 72 mg (17%), en forma de sólido, con un punto de fusión de 190–192°C (después de triturar con MeOH). Se obtiene un par de isómeros más polares triturando los correspondientes residuos de las fracciones con metanol (1 ml) con un rendimiento de 129 mg (32%) y un punto de fusión de 171–173°C.

Ejemplo nº 12: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23,3, 29,9, 35,6, 38,1, 38,9, 39,6, 55,4, 56,2, 62,1, 111,0, 111,3, 118,1, 119,1, 121,8, 126,4, 127,2, 127,4, 127,8, 128,2, 128,8, 132,2, 132,6, 134,4, 136,0.

Ejemplo nº 13: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23,0, 27,0, 33,2, 35,2, 38,3, 39,6, 55,7, 55,8, 62,8, 110,7, 110,9, 118,0, 119,0, 121,3, 126,9, 127,2, 127,4, 127,9, 128,1, 128,4, 133,7, 134,2, 135,5, 136,3, 137,5.

Ejemplo nº 14

Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo (ejemplo nº 14, diastereoisómero menos polar, a partir de la cetona menos polar, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)

- 5 Se disuelve (5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexil)acetato de metilo menos polar (310 mg, 1,07 mmol) junto con triptofol (172 mg, 1,07 mmol) en diclorometano (30 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,2 ml, 1,1 mmol). Pasadas 3 h se saca una muestra para la CCF, que indica un grado de conversión alto. Se agita la mezcla a t.amb. durante 20 h. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (10 ml) y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. Se trata el sólido resultante con metanol (3 ml). Se calienta la mezcla a ebullición, con lo cual solo una parte del sólido pasa a la solución. Se mantiene la mezcla a 5°C durante 2 h para que se complete la precipitación. Después se separa el sólido por filtración con una frita y se seca con vacío. De este modo se puede aislar uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles con un rendimiento de 317 mg (68%) con un punto de fusión de 262–268°C.
- 10
- 15 Ejemplo nº 14: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,4, 28,2, 29,5, 34,1, 34,8, 37,0, 38,1, 51,3, 59,4, 59,8, 74,4, 109,2, 111,1, 118,0, 119,3, 121,6, 126,6, 126,8, 127,3, 135,9, 137,1, 139,2, 174,3.

Ejemplo nº 15

Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo (ejemplo nº 15, diastereoisómero más polar a partir de la cetona más polar, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)

- 20 Se disuelve (5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexil)acetato de metilo más polar (350 mg, impurificado con aprox. un 10% de un diéster, calculado a partir del monoéster puro, 1,2 mmol) junto con triptofol (194 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (20 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,24 ml, 1,33 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 20 h. Se separa por filtración a través de una frita el precipitado formado en la solución y, debido a que era la sal del ácido trifluorometanosulfónico del espiroéter, se agita a t.amb. durante 2 h en una mezcla de diclorometano (10 ml) y NaOH 2N (5 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. De este modo se obtiene una primera cosecha de un isómero del espiroéter en un rendimiento de 67 mg, de punto de fusión = 253–269°C. Se trata la solución de reacción resultante en forma de aguas madres con NaOH 2N (10 ml) para completar la separación y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. Se trata el sólido resultante con metanol (2 ml) y se calienta a ebullición. Una vez alcanzada la t.amb. se deja en reposo la mezcla a 5°C durante 17 h para completar la precipitación. A continuación se separa el sólido por filtración con una frita y se seca con vacío. De este modo se aísla una segunda cosecha del par de diastereoisómeros racémicos en un rendimiento de 198 mg [rendimiento total = 265 mg, 51% (referido al 100% de monoestercetona)], de punto de fusión = 256–263°C.
- 25
- 30
- 35

Ejemplo nº 15: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,3, 28,1, 31,3, 33,0, 35,1, 38,3, 39,0, 51,3, 59,7, 61,9, 74,1, 109,5, 111,0, 118,0, 119,5, 121,7, 126,9, 128,0, 128,2, 135,7, 136,2, 136,4, 174,1.

Ejemplo nº 16

Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo (ejemplo nº 16, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)

- 40 Se disuelve (5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexil)acetato de metilo (310 mg, 1,07 mmol) junto con triptofol (172 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (20 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,2 ml, 1,1 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 20 h. Para la purificación se trata la solución de reacción con NaOH 2N (10 ml) y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. Se trata el residuo sólido con metanol (3 ml) y se mantiene a 5°C durante 2 h. Después se separa el sólido filtrándolo con una frita y se seca bajo vacío. De este modo se aísla esta primera cosecha del producto deseado en un rendimiento de 47 mg. Se concentran las aguas madres metanólicas y se purifica el residuo resultante (385 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo/etanol 2:1 (120 ml)]. Además de un poco de producto ya hidrolizado (alcohol libre), se obtienen fracciones que contienen un par de diastereoisómeros racémicos, que resulta ser idéntico a la primera cosecha. Para eliminar las impurezas existentes se reúnen las fracciones, se concentran, se trituran con metanol (1 ml) y se mantienen a 5°C durante 48 h. De este modo se aísla un par de diastereoisómeros racémicos en un rendimiento total de 98 mg (21%), de punto de fusión = 233–237°C.
- 45
- 50

55 Ejemplo nº 16: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20,6, 22,2, 27,6, 30,9, 31,7, 38,3, 41,5, 59,8, 61,5, 65,7, 73,0, 108,7, 110,8, 118,0, 119,5, 121,7, 126,9, 127,0, 127,8, 128,2, 135,9, 136,3, 136,5, 170,9.

Ejemplo nº 17

Paso 1: 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 17, a partir de la cetona más posibles) *polar, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos*

5 Se disuelve 2-alil-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona más polar (230 mg, 0,89 mmol) junto con triptofol (143 mg, 0,89 mmol) en diclorometano (20 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,21 ml, 1,2 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (20 ml) y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (390 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)], aislándose uno de los diastereoisómeros
10 posibles con un rendimiento de 130 mg (37%), de punto de fusión = 69–71°C.

Ejemplo nº 17: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,4, 27,5, 31,7, 32,1, 34,5, 38,2, 42,2, 59,8, 62,1, 74,5, 109,3, 110,8, 116,2, 117,9, 119,4, 121,5, 126,8, 126,9, 128,0, 128,1, 135,6, 136,7, 136,9, 137,3.

Ejemplo nº 18

15 *Paso 1: 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (a partir de la cetona menos polar, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)*

20 Se disuelve 2-alil-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona menos polar (250 mg, 0,97 mmol) junto con triptofol (156 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (25 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,245 ml, 1,35 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 24 h. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (20 ml) y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Después se evapora el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (400 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)], aislándose uno de los diastereoisómeros
posibles con un rendimiento de 290 mg (74%).

25 *Paso 2: 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, ácido hidroxipropano-1,2,3-tricarboxílico (ejemplo nº 18, a partir de la cetona menos polar, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)*

30 Para obtener el citrato se disuelve la 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina del paso 1 (290 mg, 0,72 mmol) en isopropanol caliente (80 ml) y se trata con una disolución isopropanólica también caliente de ácido cítrico (140 mg, 0,72 mmol en 3 ml). Después se guarda la mezcla de reacción en el frigorífico durante 16 h. Se filtra por succión el sólido formado. De este modo se obtiene el citrato con un rendimiento de
157 mg (37%) en forma de un sólido blanco (punto de fusión = 233–236°C).

Ejemplo nº 18: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) = 22,1, 27,9, 29,4, 32,5, 34,2, 37,9, 38,9, 42,9, 59,1, 59,4, 72,2, 74,5, 106, 111,3, 115,9, 117,4, 118,3, 120,4, 126,4, 126,5, 127,4, 136,0, 137,7, 137,8, 139,2, 171,3, 175,0.

Ejemplo nº 19, ejemplo nº 20 y ejemplo nº 21

35 *Paso 1: 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 19, diastereómero no polar y diastereómero polar)* *ejemplo nº 20, diastereómero medio y ejemplo nº 21, polar)*

40 Se disuelve (±)-4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona (1,61 g, 6,83 mmol, mezcla de dos diastereoisómeros, principalmente el diastereoisómero polar) junto con triptofol (1,10 g, 6,83 mmol) en diclorometano absoluto (75 ml) a 0°C (temperatura interior). Después se añade gota a gota rápidamente triflato de trimetilsililo (1,67 g, 7,51 mmol, 1,36 ml, 1,225 g/ml) en diclorometano absoluto (10 ml). El color de la mezcla de reacción vira inmediatamente del amarillo al marrón rojizo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h, durante este tiempo se enturbia. Se añade una disolución 5N de hidróxido sódico (100 ml) a la mezcla y se agita durante 10 min. Una vez separadas las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y después se eliminan por completo los componentes volátiles bajo vacío. Se intenta separar el residuo
45 por cromatografía [gel de sílice (150 g), cloroformo/etanol 50:1 (500 ml), 19:1 (500 ml), 9:1 (1000 ml), 1:1 (500 ml), metanol (1000 ml)]. Se aíslan 467 mg (1,23 mmol, 18%, de p.f. = 259–263°C) de un diastereómero menos polar, 506 mg (1,34 mmol, 20%, de p.f. = 217–222°C) de un diastereómero de polaridad media y 168 mg (0,44 mmol, 6%, de p.f. = 245–247°C) de un diastereómero más polar. Se recristalizan las distintas fracciones en metanol.

50 Ejemplo nº 19: RMN-C¹³-{¹H} (101 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) (diastereoisómero menos polar) = 21,9 (1 C), 27,2 (1 C), 28,2 (1 C), 33,3 (1 C, d, J = 18 Hz), 38,4 (2 C), 58,5 (1 C), 60,0 (1 C), 72,6 (1 C, J = 22 Hz), 92,1 (1 C, d, J = 181 Hz), 106,5 (1 C), 111,7 (1 C), 117,6 (1 C), 118,3 (1 C), 120,7 (1 C), 125,8 (1 C), 126,5 (2 C), 127,4 (2 C), 128,2 (1 C, d, J = 26 Hz), 135,0 (1 C), 136,2 (1 C), 137,7 (1 C).

Ejemplo nº 20: RMN-C¹³-{¹H} (101 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) (diastereoisómero de polaridad media) = 21,8 (1 C), 26,6 (1 C), 30,6 (1 C, d, J = 5 Hz), 33,3 (1 C, d, J = 19 Hz), 38,0 (2 C), 60,7 (1 C), 62,4 (1 C, d, J = 13 Hz), 73,6 (1 C, J = 16 Hz),

92,5 (1 C, d, J = 182 Hz), 107,7 (1 C), 111,0 (1 C), 117,6 (1 C), 118,3 (1 C), 120,8 (1 C), 126,4 (1 C, d, J = 8 Hz), 126,8 (1 C), 127,3 (2 C), 127,9 (2 C), 134,4 (1 C), 135,9 (1 C), 136,2 (1 C).

5 Ejemplo nº 21: RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm) (diastereoisómero más polar) = 21,4 (1 C), 27,3 (1 C), 31,3 (1 C, d, J = 5 Hz), 33,9 (1 C, d, J = 20 Hz), 38,7 (2 C), 61,4 (1 C), 63,2 (1 C, ancha, d, J = 15 Hz), 74,3 (1 C, J = 16 Hz), 93,2 (1 C, d, J = 182 Hz), 108,4 (1 C), 111,7 (1 C), 118,2 (1 C), 119,1 (1 C), 121,5 (1 C), 127,5 (1 C), 127,0 (1 C), 128,1 (2 C), 128,6 (2 C), 135,1 (1 C), 136,4 (1 C, ancha), 136,6 (1 C).

Ejemplo nº 22 y ejemplo nº 23

10 Paso 1: 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 22, diastereómero polar) menos polar y ejemplo nº 23, diastereómero más polar)

15 Se disuelve 4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona más polar (950 mg, 4,04 mmol) junto con triptofol (723 mg, 4,04 mmol) en diclorometano absoluto (45 ml) a 0°C (temperatura interior). Después se añade gota a gota rápidamente triflato de trimetilsililo (987 mg, 4,44 mmol, 0,81 ml, 1,225 g/ml) en diclorometano absoluto (10 ml). El color de la mezcla de reacción vira inmediatamente del amarillo al marrón rojizo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h, durante este tiempo se enturbia. Se añade una disolución de hidróxido sódico 5N (60 ml) a la mezcla y se agita durante 10 min. Precipita un sólido incoloro de esta mezcla bifásica. Este se filtra con una frita y después se lava con metanol (50 ml). Este sólido es el diastereoisómero más polar (241 mg). Del líquido filtrado precipita también el diastereoisómero más polar, que también se filtra. Una vez separadas las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y a continuación se eliminan por completo los componentes volátiles bajo vacío. Se intenta separar el residuo por cromatografía [gel de sílice (150 g), cloroformo/etanol 19:1 (1000 ml), metanol (500 ml)]. Se aíslan 676 mg (1,70 mmol, 42%, de p.f. = 260–265°C) de un diastereómero menos polar y en total 572 mg (1,44 mmol, 36%, de p.f. = 237–242°C) del diastereómero más polar.

25 Ejemplo nº 22: RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm) (diastereoisómero menos polar) = 21,8 (1 C), 27,2 (1 C), 28,1 (1 C), 33,2 (1 C, d, J = 18 Hz), 38,3 (2 C), 58,5 (1 C), 60,0 (1 C), 72,5 (1 C, J = 22 Hz), 92,0 (1 C, d, J = 179 Hz), 102,3 (1 C, d, J = 23 Hz), 106,9 (1 C, d, J = 5 Hz), 108,7 (1 C, d, J = 26 Hz), 112,5 (1 C, d, J = 10 Hz), 125,9 (1 C, d, J = 10 Hz), 126,4 (1 C), 126,5 (2 C), 127,3 (2 C), 132,8 (1 C), 137,0 (1 C), 137,6 (1 C), 156,7 (1 C, d, J = 231 Hz).

30 Ejemplo nº 23: RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm) (diastereoisómero más polar) = 21,7 (1 C), 26,6 (1 C), 30,5 (1 C, d, J = 5 Hz), 33,3 (1 C, d, J = 19 Hz), 38,0 (2 C), 60,6 (1 C), 62,4 (1 C, d, J = 13 Hz), 73,6 (1 C, J = 16 Hz), 92,5 (1 C, d, J = 182 Hz), 102,4 (1 C, d, J = 23 Hz), 108,1 (1 C, d, J = 5 Hz), 108,6 (1 C, d, J = 26 Hz), 111,8 (1 C, d, J = 10 Hz), 126,5 (1 C, d, J = 10 Hz), 126,8 (1 C), 127,3 (2 C), 127,9 (2 C), 132,5 (1 C), 135,7 (1 C), 136,6 (1 C), 156,7 (1 C, d, J = 231 Hz).

Ejemplo nº 24

35 Paso 1: 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 24, un diastereómero)

40 Se disuelve a 0°C (temperatura interior) 4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona menos polar (400 mg, 1,70 mmol) junto con 5-fluorotriptofol (305 mg, 1,70 mmol) en diclorometano absoluto (20 ml). A continuación se añade gota a gota rápidamente triflato de trimetilsililo (416 mg, 1,87 mmol, 0,34 ml, 1,225 g/ml) en diclorometano absoluto (10 ml). El color de la mezcla de reacción vira inmediatamente del amarillo al marrón rojizo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h, durante este tiempo se enturbia. Se le añade una disolución 5N de hidróxido sódico (60 ml) y se agita la mezcla durante 10 min. Una vez separadas las fases se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y a continuación se eliminan por completo los componentes volátiles bajo vacío. Se separa el residuo por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g), triclorometano/etanol 19:1 (500 ml); triclorometano/etanol 9:1 (1000 ml), triclorometano/etanol 9:1+1% de disolución acuosa de amoníaco (1000 ml), metanol + 1% de solución acuosa de amoníaco (500 ml)]. Se aísla uno de los dos diastereoisómeros posibles (50 mg, 0,13 mmol, 7%) en forma de un sólido incoloro (p.f. = 258–264°C).

50 Ejemplo nº 24: RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6 , AS 03391): δ (ppm) = 21,7 (1 C), 27,2 (1 C), 29,9 (1 C, d, J = 4 Hz), 33,2 (1 C, d, J = 20 Hz), 37,9 (2 C), 60,6 (1 C), 61,4 (1 C, d, J = 12), 73,6 (1 C, J = 16 Hz), 92,4 (1 C, d, J = 180 Hz), 102,5 (1 C, d, J = 23 Hz), 108,0 (1 C, d, J = 5 Hz), 108,6 (1 C, d, J = 26 Hz), 112,0 (1 C, d, J = 10 Hz), 126,4 (2 C), 126,7 (1 C), 126,8 (1 C), 127,4 (2 C), 132,7 (1 C), 137,2 (1 C), 138,2 (1 C), 156,7 (1 C, d, J = 231 Hz).

Ejemplo nº 25, ejemplo nº 26, ejemplo nº 27 y ejemplo nº 28

Paso 1: 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina
(ejemplo nº 25, ejemplo nº 26, ejemplo nº 27, ejemplo nº 28, 4 pares de diastereómeros racémicos)

Reacción de la 4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona menos polar

- 5 Bajo atmósfera de argón se disuelve 4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona menos polar (481 mg, 2,04 mmol) y triptamina (327 mg, 2,04 mmol) en metanol seco (25 ml) y se agita la mezcla de reacción resultante durante 12 h. Después se elimina por completo el metanol bajo vacío y se suspende el residuo en 1,2-dicloroetano seco (25 ml). Se trata la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (2,5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla con agua (50 ml) y 1,2-dicloroetano (25 ml). Enfriando con hielo se ajusta el pH de la mezcla de reacción con una disolución 1N de hidróxido sódico a pH 11 y se agita durante 1 h. Apenas se forma precipitado. Cuando se filtra con una frita no se obtiene residuo. Se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se eliminan por completo los componentes volátiles bajo vacío. Se separa el residuo por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g), acetato de etilo/metanol 2:1 (1000 ml), metanol (500 ml), tetrahidrofurano (500 ml)]. La cetona se isomeriza durante la reacción, por consiguiente se aíslan más de dos diastereoisómeros del compuesto deseado. Por un lado se aíslan dos diastereoisómeros (9%, 71 mg, 0,189 mmol, de p.f. = 206–236°C) (ejemplo nº 28). Se aísla también un diastereoisómero menos polar (81 mg, 0,21 mmol, 10%, de p.f. = 197–237°C) (ejemplo nº 25). Se aísla además un diastereoisómero más polar (73 mg, 0,19 mmol, 9%, de p.f. = 180–182°C) (ejemplo nº 26).

Reacción de la 4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona más polar

- 20 Bajo atmósfera de argón se disuelve 4-dimetilamino-2-fluor-4-fenilciclohexanona más polar (1,47 g, 6,27 mmol) y triptamina (1,00 g, 6,27 mmol) en metanol seco (63 ml) y se agita durante 10 h. Después se elimina por completo el metanol bajo vacío y se suspende el residuo en 1,2-dicloroetano seco (63 ml). Se trata la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (6,3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua (50 ml) y 1,2-dicloroetano (25 ml). Se ajusta a 11 el pH de la mezcla enfriando con hielo con una disolución 1N de hidróxido sódico. Se forma un precipitado. Se agita la mezcla durante 1 h. Se separa el precipitado filtrándolo con una frita. Debido a que el análisis RMN indica que el precipitado no es homogéneo, se separa por cromatografía flash [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol 2:1 (1000 ml), metanol (500 ml), tetrahidrofurano (500 ml)]. La cetona se isomeriza durante la reacción. Por tanto se aíslan más de los dos diastereoisómeros posibles. Así, se aísla una mezcla de dos diastereoisómeros en un rendimiento del 1% (20 mg, 0,05 mmol) (ejemplo nº 28). Se aísla otro diastereoisómero menos polar (122 mg, 0,32 mmol, 5%, ejemplo nº 25). Se aísla además una mezcla de dos diastereoisómeros (6%, 145 mg, 0,38 mmol). Se separan las fases del líquido filtrado. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/metanol 2:1 (1000 ml), metanol (500 ml), tetrahidrofurano (500 ml)]. Se aísla el más polar de los dos diastereoisómeros de la mezcla (ejemplo nº 28) (84 mg, 0,22 mmol, 4%, de p.f. = 239–246°C, ejemplo nº 27). Se aísla también un diastereoisómero menos polar (241 mg, 0,64 mmol, 10%) (ejemplo nº 25). Se aísla además un diastereoisómero más polar (163 mg, 0,43 mmol, 7%) (ejemplo nº 26).

Ejemplo nº 25: RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6 , un diastereoisómero): δ (ppm) = 22,5 (1 C), 26,4 (1 C), 31,4 (1 C, d, J = 6 Hz), 32,8 (1 C, d, J = 19 Hz), 38,0 (2 C), 55,1 (1 C, d, J = 16 Hz), 62,7 (1 C, d, 13 Hz), 93,9 (1 C, J = 178 Hz), 109,2 (1 C), 110,9 (1 C), 117,3 (1 C), 118,0 (1 C), 120,5 (1 C), 126,7 (1 C), 127,0 (1 C), 127,4 (2 C), 127,9 (2 C), 135,7 (1 C), 136,3 (1 C), 136,9 (1 C), n.d. (1 C).

- 40 Ejemplo nº 26: RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6 , un diastereoisómero): δ (ppm) = 22,6 (1 C), 26,5 (1 C), 29,9 (1 C), 33,7 (1 C, d, J = 19 Hz), 37,6 (2 C), 53,7 (1 C, d, J = 20 Hz), 59,5 (1 C, d, 2 Hz), 94,2 (1 C, J = 174 Hz), 108,2 (1 C), 111,3 (1 C), 117,3 (1 C), 117,9 (1 C), 120,3 (1 C), 126,1 (1 C), 126,3 (1 C), 127,0 (2 C), 127,3 (2 C), 135,7 (1 C), 136,7 (1 C), 137,0 (1 C), n.d. (1 C).

- 45 Ejemplo nº 27: RMN- C^{13} (101 MHz, DMSO- D_6 , idéntico al diastereoisómero más polar del ejemplo nº 28): δ (ppm) = 22,6 (1 C), 27,1 (1 C), 30,4 (1 C), 30,7 (1 C, d, J = 5 Hz), 32,9 (1 C, d, J = 19 Hz), 38,0 (2 C), 55,1 (1 C, d, J = 16 Hz), 61,6 (1 C, d, 12 Hz), 93,7 (1 C, J = 176 Hz), 109,0 (1 C), 111,1 (1 C), 117,4 (1 C), 118,1 (1 C), 120,5 (1 C), 126,4 (2 C), 126,5 (1 C), 127,0 (1 C), 127,3 (2 C), 135,8 (1 C), 137,5 (1 C), 138,6 (1 C).

Ejemplo nº 29

- 50 *Paso 1: 4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metanol* (ejemplo nº 29, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)

- 55 Se disuelve 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo (ejemplo nº 16, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles) (190 mg, 0,44 mmol) en una mezcla de HCl 2N (20 ml) y etanol (20 ml) y se agita a t.amb. durante 18 h. Para la purificación se elimina el etanol bajo vacío, se neutraliza el residuo acuoso con $NaHCO_3$ y se basifica fuertemente con NaOH 2N. Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y después se concentran. El residuo sólido resultante es uno de los cuatro diastereoisómeros posibles del alcohol deseado en forma pura. De este modo se obtiene el producto en un rendimiento de 153 mg (89%), de punto de fusión = 219–233°C (recrist. en 2-propanol).

Ejemplo nº 29: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 22,1, 27,9, 30,5, 31,0, 37,9, 43,9, 59,1, 60,8, 61,6, 73,8, 106,5, 111,0, 117,3, 118,2, 120,4, 126,2, 126,3, 127,59, 127,63, 135,9, 136,6, 137,4.

Ejemplo nº 30

5 Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)etanol
(ejemplo nº 30, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)

10 Se disuelve 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo más polar (254 mg, 0,58 mmol) en THF seco (20 ml) y se añade, a t.amb. durante 10 min, LiAlH₄ en porciones (50 mg, 1,16 mmol). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a t.amb. durante 90 min. Para la purificación se destruye el exceso de LiAlH₄ con la adición de THF húmedo (2 ml de una mezcla de agua (aprox. 0,3 ml) y THF (2 ml)). Se filtra la
15 mezcla sobre una frita con tierra de diatomeas (altura de la capa aprox. 2 cm) y se lava la torta del filtro con acetato de etilo (3 x 30 ml) y tetrahidrofurano (3 x 30 ml). Se concentra el líquido filtrado a sequedad. El sólido resultante (230 mg) es el par deseado de diastereoisómeros racémicos. De este modo se aísla el alcohol deseado con un rendimiento de 230 mg (98%, descomposición a partir de 215°C).

15 Ejemplo nº 30: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 22,1, 27,5, 30,4, 31,0, 33,0, 33,4, 34,3, 37,9, 38,3, 59,0, 59,5, 61,0, 74,8, 106,8, 111,1, 117,3, 118,1, 120,3, 124,8, 126,2, 126,4, 127,5, 127,6, 135,8, 136,7, 137,8, 139,1.

Ejemplo nº 31

Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)etanol
(ejemplo nº 31, uno de los 4 pares de diastereoisómeros racémicos posibles)

20 Se disuelve 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo (279 mg, 0,65 mmol) en THF seco (20 ml) y se añade en porciones, a t.amb. durante 10 min, LiAlH₄ (50 mg, 1,32 mmol). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a t.amb. durante 90 min. Para la purificación se destruye el exceso de LiAlH₄ mediante la adición de THF húmedo (2 ml de una mezcla de agua (aprox. 0,3 ml) y THF (2 ml)). Se filtra la mezcla
25 resultante sobre una frita con tierra de diatomeas (altura de la capa aprox. 2 cm) y se lava la torta del filtro con acetato de etilo (3 x 30 ml). Precipita un sólido del líquido filtrado, que incluso después de agitar con NaOH 2N permanece dentro de la fase orgánica. Se separa el sólido por filtración de la mezcla de disolventes. Se recoge una primera cosecha del par de diastereoisómeros racémicos deseados con un rendimiento de 77 mg, de punto de fusión = 311–314°C (a partir de 280°C hay alteración de los cristales). Se separa la fase orgánica de las aguas madres de la mezcla de disolventes y se concentra. Se tritura el residuo resultante con cloroformo (1 ml) y se aíslan los cristales formados
30 filtrándolos con una frita. El sólido resultante es también el alcohol deseado, que por tanto se aísla con un rendimiento total de 130 mg (49%).

Ejemplo nº 31: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 22,2, 27,9, 29,5, 33,1, 33,9, 36,5, 38,0, 58,6, 59,0, 59,7, 74,9, 106,7, 111,3, 117,3, 118,1, 120,3, 126,2, 126,4, 127,2, 136,0, 138,4, 139,8.

Ejemplo nº 32

35 Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (ejemplo nº 32, uno de los cuatro diastereoisómeros posibles)

Bajo exclusión de humedad, se deposita triptofol (97 mg, 0,6 mmol) junto con 2-(5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexilmetil)isoindolin-1,3-diona (220 mg, 0,6 mmol) en un matraz que contiene diclorometano seco (20 ml) y se trata rápidamente con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,26 ml, 1,44 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante
40 24 h. Para la purificación se añade a la mezcla hidróxido sódico 2N (10 ml) y se agita durante 15 min. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentran, formándose un aceite marrón (300 mg). Se añade metanol (3 ml), precipita un sólido blanco, que se filtra por succión y después se seca. Se obtiene uno de los cuatro diastereoisómeros posibles en un rendimiento de 100 mg (32%), de punto de fusión = 148–166°C.

45 Ejemplo nº 32: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃, AS 05791) δ (ppm) = 22,0, 27,8, 29,2, 32,0, 37,7, 37,9, 38,4, 58,5, 59,4, 73,2, 106,9, 111,1, 117,1, 117,9, 120,3, 122,3, 126,1, 126,3, 127,3, 131,1, 133,7, 136,1, 136,8, 139,4, 167,6.

Ejemplo nº 33

Paso 1: 2-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (uno de los cuatro diastereoisómeros posibles)

50 A una solución de 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (190 mg, 0,35 mmol, ejemplo nº 31) en metanol (50 ml) se añade, con agitación a temperatura ambiente, hidrazina hidratada (97 µl, 1,99 mmol). En un matraz de Teflon se agita la mezcla a 150°C durante 2 d y después se trata con H₂O (50 ml). Se elimina por destilación en el rotavapor el metanol que forma parte de la mezcla de disolventes. Se extrae el residuo acuoso con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan

con Na₂SO₄ y después se concentran. El residuo aceitoso (130 mg, rendimiento = 90%) es un producto bastante homogéneo según análisis por RMN.

5 *Paso 2: amida de ácido N-((4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-4',9'-dihidro-3'-H-
espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metil)-3-
uno de los cuatro diastereoisómeros posibles) fenilcinámico (ejemplo nº 33,*

10 Bajo atmósfera de argón se disuelve 2-(aminometil)-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'-H-espiro[ciclohexano-1,1'-
pirano[3,4-b]indol]-4-amina (130 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml). A la solución transparente se
añaden sucesivamente, a temperatura ambiente, la base de Hünig (0,1 ml, 0,63 mmol) y cloruro de ácido cinámico (105
mg, 0,63 mmol) disuelto en tetrahidrofurano absoluto (8 ml). Después de un período de reacción de 45 min, se trata la
mezcla con agua (10 ml) e hidróxido sódico 2N (10 ml) y se agita durante 1 h. Para la purificación se elimina por
completo el tetrahidrofurano por destilación. Se extrae la mezcla acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los
extractos orgánicos, se lavan una vez más con agua (20 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se separa el
15 producto en bruto (247 mg) en sus componentes por cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/ciclohexano
5:1 (600 ml)]. Se obtiene uno de los cuatro diastereoisómeros posibles con un rendimiento de 108 mg (65%), de punto
de fusión = 134–140°C, en forma de un sólido blanco.

Ejemplo nº 33: RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 22,2, 28,0, 29,3, 30,4, 31,7, 37,9, 58,6, 59,3, 74,0, 106,7,
111,4, 112,9, 113,1, 113,4, 117,4, 118,2, 120,4, 122,3, 122,5, 126,3, 127,4, 128,8, 128,9, 129,0, 129,2, 134,9, 136,2,
137,4, 138,2, 142,9, 142,9, 160,7, 163,1, 164,8.

Ejemplo nº 34

20 *Paso 1: 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'-H-espiro[ciclohexano-
b]indol]-2-il)etoxi)acetato de tert-butilo (ejemplo nº 34,
de la cetona menos polar) 1,1'-pirano[3,4-
uno de los 4 diastereoisómeros posibles, a partir*

25 A una solución de 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'-H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)etanol (285
mg, 0,7 mmol) y bromuro de tetra-n-butilamonio (10 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añade, a 0°C, una
disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% (15 ml). Después se añade por goteo, también a 0°C, una solución de
bromoacetato de tert-butilo (275 mg, 208 µl, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agita la mezcla heterogénea a
temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se añade de nuevo gota a gota una solución de bromoacetato de
tert-butilo (550 mg, 416 µl, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Para la
30 purificación se separa la fase acuosa y se lava la fase orgánica con agua (4 x 30 ml) hasta pH neutro. Se seca la fase
orgánica con sulfato sódico y se concentra bajo vacío. Se purifica el residuo resultante (410 mg) por cromatografía [gel
de sílice 60 (30 g); acetato de etilo (500 ml)], aislándose uno de los cuatro diastereoisómeros posibles en un rendimiento
de 30 mg (8%) en forma de un aceite.

Ejemplo nº 34: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22,4, 28,1, 28,2, 29,9, 34,1, 36,1, 38,1, 59,6, 59,7, 68,5, 69,9,
75,0, 81,5, 108,2, 111,2, 117,8, 119,0, 121,5, 126,5, 126,9, 127,3, 136,0, 138,3, 139,6, 169,9.

35 Ejemplo nº 35 y ejemplo nº 36

*Paso 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'-H-espiro[ciclohexano-1,1'-
il)acetonitrilo (ejemplo nº 35, diastereómero no polar y ejemplo nº 36, diastereómero polar) pirano[3,4-b]indol]-2-*

40 Se disuelve (±)-3-(5-dimetilamino-2-oxo-5-fenilciclohexil)propionitrilo (400 mg, 1,48 mmol) junto con triptofol (238 mg,
1,48 mmol) en diclorometano (20 ml) y se trata con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,3 ml, 1,66 mmoles). Se
agita la mezcla a t.amb. durante 18 h. Para la purificación se trata la mezcla de reacción con NaOH 2N (10 ml) y se agita
durante 20 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las
fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Después se elimina el disolvente bajo vacío. Se trata el residuo (601 mg) con
metanol (20 ml), formándose una solución transparente. Se concentra la solución hasta la mitad de su volumen y se
mantiene a 5°C durante 2 h. Se separa el precipitado formado filtrándolo con una frita y se seca bajo vacío. Se aísla un
45 diastereoisómero menos polar en una primera cosecha (254 mg, 41%) en forma de un sólido beige, de punto de fusión
= 208–213°C. Los cristales contienen aprox. 1 equivalente de metanol. Del residuo de la concentración de las aguas
madres (390 mg) se obtienen otro producto no polar y también un diastereoisómero más polar. Por cromatografía de
columna [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (120 ml), acetato de etilo (100 ml), acetato de
etilo/etanol 1:1 (100 ml)] se aísla otro diastereoisómero racémico menos polar [61 mg (después de recristalizarlo en
50 metanol), [rendimiento total = 51%] y un diastereoisómero racémico más polar (29 mg, 4%, punto de fusión = 260–
267°C).

Ejemplo nº 35: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15,4, 22,5, 25,9, 28,1, 29,6, 33,4, 38,2, 38,8, 59,4, 59,8, 74,5,
108,8, 111,3, 118,0, 119,5, 120,2, 121,8, 126,77, 126,79, 127,5, 135,8, 137,1, 138,9.

55 Ejemplo nº 36: RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15,1, 22,3, 26,1, 27,4, 31,5, 32,7, 38,3, 40,9, 59,8, 61,7, 74,3,
109,2, 111,1, 118,0, 119,6, 120,0, 121,9, 126,7, 127,1, 127,9, 128,3, 135,7, 136,2.

Estudio de la eficacia de los compuestos de la invención*Medida del enlace a ORL1*

Se estudian los compuestos en un ensayo de unión al receptor con nociceptina- H^3 /orfanina FQ en membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Se lleva a cabo este sistema de ensayo con arreglo al método descrito por Ardati y col. (Mol. Pharmacol. 51, 1997, pp. 816-824). La concentración de la nociceptina- H^3 /orfanina FQ se sitúa en estos ensayos en 0,5 nM. Los ensayos de fijación se realizan en cada caso con 20 μ g de proteína de membrana por cada 200 μ l de muestra en 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$ y 1 mM EDTA. La unión al receptor ORL1 se determina empleando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), por incubación de la mezcla a t.amb. durante una hora y posterior medición en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la tabla 1 como valor K_i nanomolar o como inhibición en % cuando $c = 1 \mu$ M.

Medida de la unión a μ

Se determina la afinidad por el receptor humano opioide μ con una mezcla homogénea en placas microtituladas. Para ello se incuban a temperatura ambiente durante 90 minutos series de diluciones del compuesto a verificar en cada caso con una preparación de membrana receptora (15-40 μ g de proteína por 250 μ l de mezcla incubada) de células CHO-K1, que expresan el receptor opioide μ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo naloxona- $[H^3]$ (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA con aglutinina de germen de trigo de Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μ l. Se emplea como tampón de incubación 50 mmol/l de tris-HCl suplementado con un 0,05% en peso de azida sódica y con un 0,06% en peso seroalbúmina bovina. Para determinar la fijación no específica se añaden además 25 μ mol/l de naloxona. Una vez finalizado el período de incubación de noventa minutos, se centrifugan las placas microtituladas a 1.000 g durante 20 minutos y se mide la radiactividad en un contador de tipo β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina la inhibición porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opioide μ humano para una concentración de las sustancias ensayadas de 1 μ mol/l y se indica como inhibición porcentual (inhibición en %) de la unión específica. En algunos casos, a partir de la inhibición porcentual de diferentes concentraciones de los compuestos ensayados de fórmula general I se calculan las concentraciones de inhibición IC_{50} , que producen a una inhibición o desplazamiento del ligando activo del 50 por ciento. Por cálculo mediante la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i de las sustancias ensayadas. En algunos casos se prescinde de la determinación del valor K_i y solamente se determina la inhibición para una concentración de ensayo de 1 μ M.

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

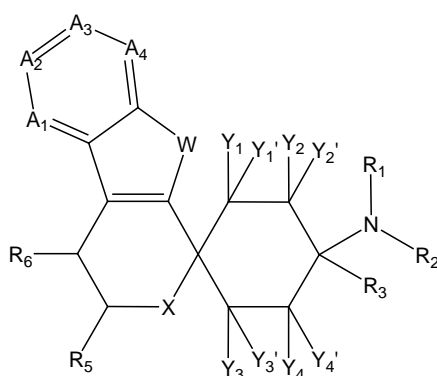
Con este método se estudia la solubilidad de una sustancia a concentraciones predeterminadas (1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, 30 μ M y 100 μ M) en una solución de tampón fosfato 10 mM a pH 7,4. Inicialmente se necesita una solución 10 mM de las sustancias en DMSO, a partir de ella se preparan de nuevo con DMSO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

nº	inhibición % (ORL1) [1 μ M]	K_i (ORL1) producto [μ M]	inhibición % (μ) [1 μ M]	K_i (μ) producto [μ M]
ejp. 1	99	0,001	77	0,001
ejp. 2	97	0,006	106	0,02
ejp. 3	50	0,23	84	0,086
ejp. 5	93	n.d.	96	n.d.
ejp. 8	92	0,053	100	0,22
ejp. 9	97	0,107	103	0,098
ejp. 10	nd	0,016	nd	0,021
ejp. 11	53	nd	90	nd
ejp. 12	73	2,05	88	0,11

ES 2 371 230 T3

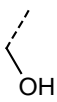
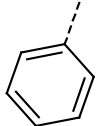
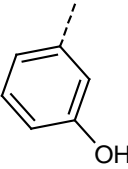
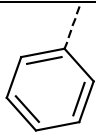
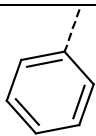
ejp. 14	94	0,006	101	0,003
ejp. 15	33	0,335	68	0,165
ejp. 16	50	0,34	75	0,215
ejp. 17	54	0,62	93	0,45
ejp. 18	89	0,026	97	0,003
ejp. 20	96	nd	96	nd
ejp. 21	76	nd	99	nd
ejp. 22	90	nd	nd	nd
ejp. 23	29	2,815	nd	0,12
ejp. 24	68	nd	99	nd
ejp. 25	87	0,027	100	0,017
ejp. 26	58	nd	87	nd
ejp. 27	95	nd	102	nd
ejp. 28	98	nd	99	nd
ejp. 29	80	0,063	99	0,067
ejp. 30	96	0,007	100	0,021
ejp. 31	94	0,014	99	0,002
ejp. 32	83	nd	101	nd
ejp. 33	83	0,07	97	0,013

Se comparan los compuestos de la invención del tipo 1, en los que X = O o -NH, R₆ = H e Y₃ ≠ H (ejp. 29, 30 y 25) con los correspondientes compuestos de tipo 1, en los que X = O o -NH, R₆ = H y Me e Y₃ = H (V-1 y V-2):



(1)

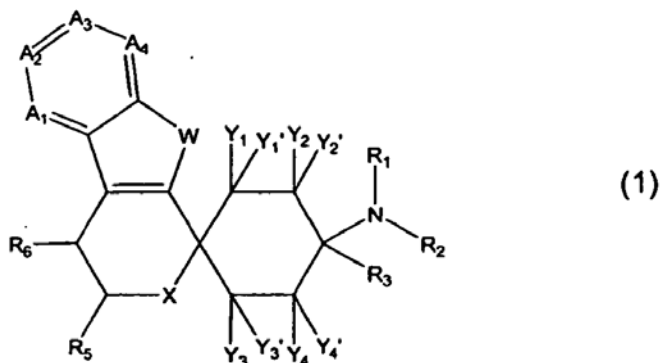
ejp.	X	Y ₃	R ₃	R ₆	nefelometría ("lower bound") μM
30	O			H	30

29	O			H	10
V-1	O	H		H	1
25	NH	F		H	100
V-2	NH	H		Me	10

Tal como demuestra la comparación anterior, los compuestos de la invención comparados con espirocompuestos estructuralmente similares ($Y_3 = H$) poseen una mejor solubilidad en medios acuosos, lo cual debería aportar ventajas en especial en lo referente a las propiedades de resorción y/o biodisponibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (1),



5 donde

A₁ representa -N= o -CR₇=,

A₂ representa -N= o -CR₈=,

A₃ representa -N= o -CR₉=,

A₄ representa -N= o -CR₁₀=;

10 con la condición de que como máximo dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, representen -N=;

W representa -NR₄⁻, -O- o -S-;

X representa -NR₁₇⁻, -O-, -S(=O)₀₋₂- ó -CR₁₈R₁₉⁻;

15 Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ y Y₄' se seleccionan en cada caso con independencia de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂-NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NHC(=O)-N(R₀)₂; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' juntos significan =O;

con la condición de que al menos uno de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' no sean -H;

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

R₁ y R₂, representan, independientemente entre sí, -H o -R₀; o R₁ y R₂ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂⁻, -CH₂CH₂NR₁₁CH₂CH₂⁻ o -(CH₂)₃₋₆⁻;

25 R₃ representa -R₀;

R₄ representa -H, -R₀, -COR₁₂ o -S(=O)₂R₁₂;

30 R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₈ y R₁₉ representan, en cada caso, con independencia entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -CONR₁₃, -NR₁₄R₁₅, =O ó -R₀; o R₅ y R₆ juntos significan -(CH₂)₂₋₆⁻, pudiendo sustituirse los átomos de hidrógeno individuales por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN o -alifático(C₁₋₆);

R₁₁ representa, en cada caso con independencia, -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

R₁₂ representa, en cada caso con independencia, -H, -R₀, -OR₁₃ o -NR₁₄R₁₅;

R₁₃ representa, en cada caso con independencia, -H o R₀;

35 R₁₄ y R₁₅ representan, independientemente entre sí, -H o R₀; o R₁₄ y R₁₅ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂⁻, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂⁻ o -(CH₂)₃₋₆⁻;

R₁₆ representa -H o -alifático(C₁₋₆);

R₁₇ representa -H, -R₀, -COR₁₂ o -S(=O)₂R₁₂;

donde

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

“cicloalifático” es, en cada caso, un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o poli-cíclico, saturado o mono- o poli-insaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces;

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

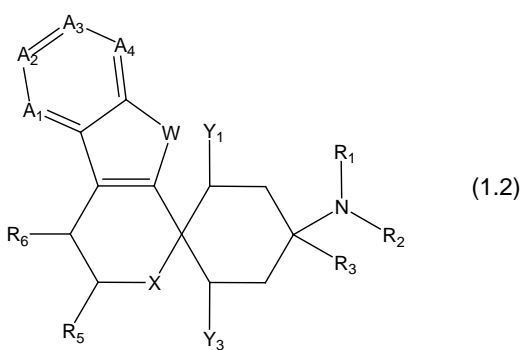
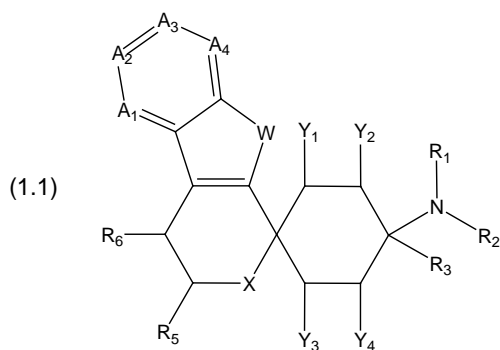
15 “arilo” significa, en cada caso, independientemente, un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en dicho anillo, tales grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos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

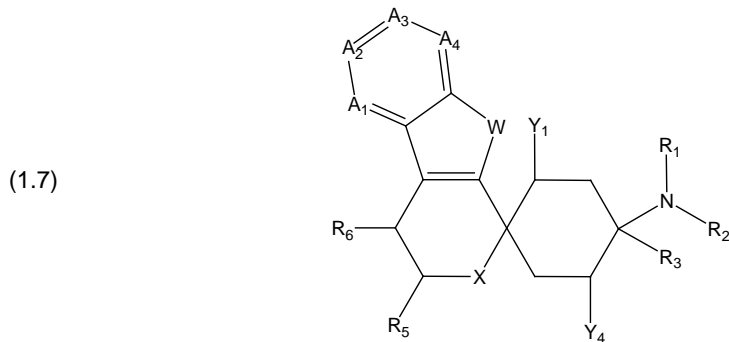
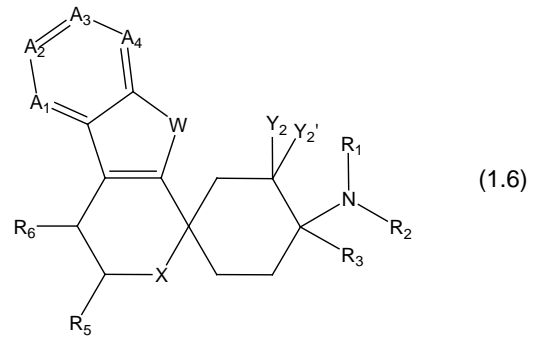
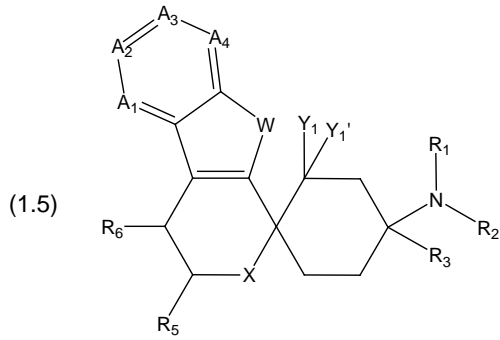
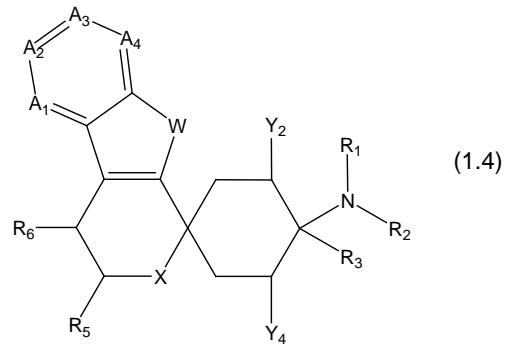
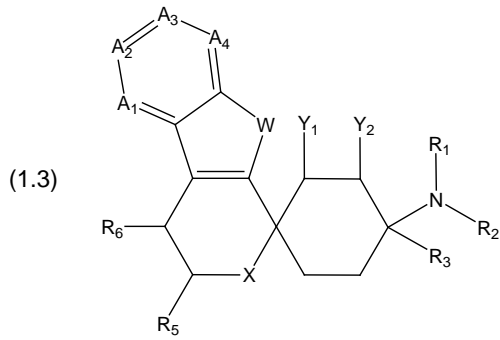
20 “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o distintos y seleccionarse entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o más veces; en el caso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

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

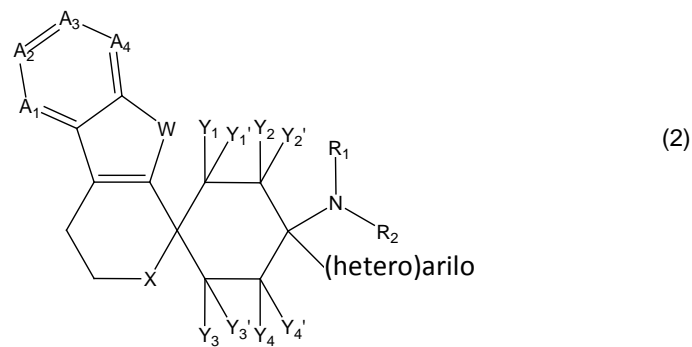
en forma de estereoisómero individual o de mezcla, de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles.

35 2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) o (1.7)



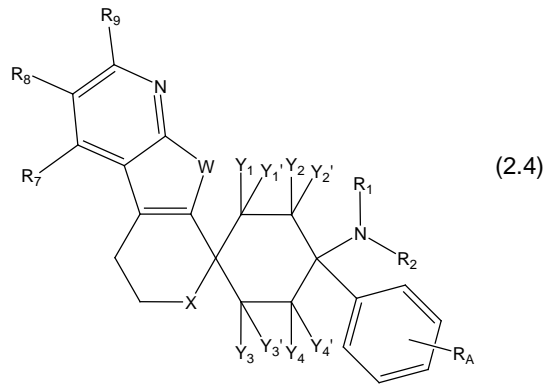
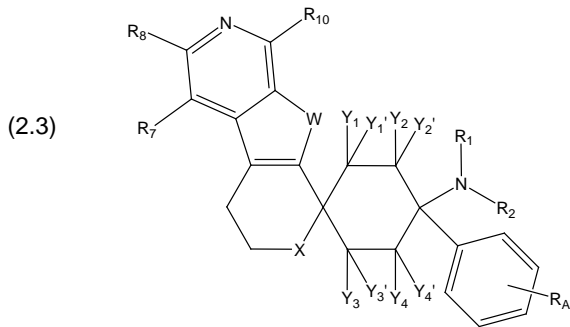
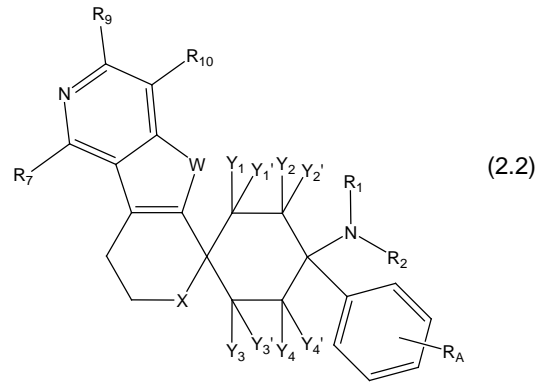
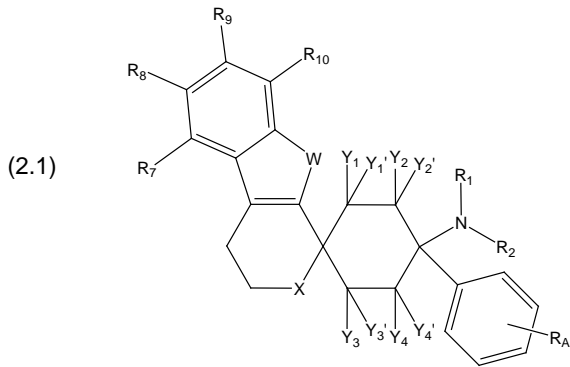


3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que tiene la fórmula general (2)



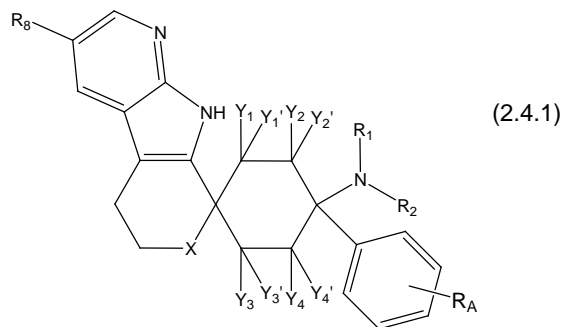
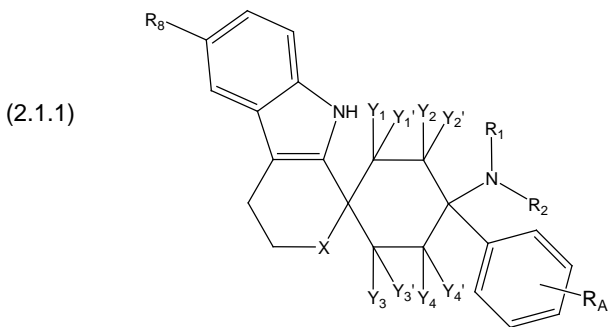
en la que (hetero)arilo significa -arilo o -heteroarilo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, que tiene la fórmula general (2.1), (2.2), (2.3) o (2.4)



donde R_A significa -H, -F, -Cl, -CN o -CH₃.

5 5. Compuesto según la reivindicación 4, que tiene la fórmula general (2.1.1) o (2.4.1)



6. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque

X significa -O- o -NR₁₇-;

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

R₁ significa -CH₃;

R₂ significa -H o -CH₃;

R₈ significa -H o -F;

R₁₂, en cada caso independientemente, significa -H, -R₀, -OR₁₃, o -NR₁₄R₁₅;

5 R₁₃, en cada caso independientemente, significa -H o R₀ ;

R₁₄ y R₁₅ significan, con independencia entre sí, -H o R₀; o R₁₄ y R₁₅ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;

R₁₆ significa -H o -alifático(C₁₋₆);

R₁₇ significa -H, -R₀, -COR₁₂ o -S(=O)₂R₁₂; y

10 Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se eligen en cada caso independientemente de entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -CN, -alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-NH-alifático(C₁₋₈), -alifático(C₁₋₈)-N-(alifático(C₁₋₈))₂, -S-alifático(C₁₋₈), -S-arilo, -arilo y -alifático(C₁₋₈)-arilo; con la condición de al menos uno de los grupos Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' sea distinto de -H; y

R_A significa -H, -F, -Cl, -CN o -CH₃.

15

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

• (±)-N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina; 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato;

20

• (±)-N,N,2-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina; 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato;

• (±)-2-metil-4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato;

• (±)-2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

25

• (±)-2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato;

• (±)-2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• N,N,3,5-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• N,N,2,6-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• N,N,2,5-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

30

• 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• 2-(4-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• N,N,2,3-tetrametil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• N,N-dimetil-3,4-difenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• 2-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

35

• 3-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• N,N,3-trimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• 3-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

• N,N-dimetil-2-(metiltio)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

ES 2 371 230 T3

- N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 5 • N,N,3,5-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,2,6-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,2,5-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(4-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 10 • N,N,2,3-tetrametil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-3,4-difenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N,3-trimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 15 • 3-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-2-(metiltio)-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 20 • 2,2-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-bencil-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 6'-fluor-2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 25 • 2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 30 • 2,6,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6,6'-trifluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 35 • 4-butil-3,3,6'-trifluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;

- 4-butil-2,2,6,6'-trifluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6,6'-trifluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 4-butil-2,6,6'-trifluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,6'-difluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 5 • 4-butil-3,6'-difluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 4-butil-2,6'-difluor-N,N-dimetil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3,6'-trifluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2,6'-trifluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 10 • 3,6'-difluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6'-difluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6,6'-trifluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 3,3-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,2-difluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 15 • 3-fluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2-fluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 2,6-difluor-4-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-3-fluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 20 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-2-fluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-3,3-difluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 25 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,2-difluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,6-difluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-3,6'-difluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 30 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,6'-difluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-3,3,6'-trifluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 35 • (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,2,6'-trifluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(dimetilamino)-2,6,6'-trifluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 2-metil-4-(dimetilamino)l-4-fenilespiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,7,8,9-pentahidro-pirido[3,4-b]-7-aza-indol)];
- N,N,2-trimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
- 40 • 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina; y

- 2-bencil-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 6'-fluor-2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
 - N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 5 • N,N-dimetil-4-fenil-2-(feniltio)-2',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 2-(3-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina
 - 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetato de metilo;
 - 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 10 • 2-alil-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metanol;
 - 2,6'-difluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 15 • 2-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-2',3',4',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-4-amina;
 - 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)etanol;
 - 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona;
 - 20 • amida del ácido N-((4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)metil)-3-fenilcinámico;
 - 2-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)etoxi)acetato de tert-butilo;
 - 2-(4-(dimetilamino)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-2-il)acetonitrilo
- o sus sales fisiológicamente compatibles.
- 25 **8.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de estereoisómero individual o de mezcla de varios, de compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y eventualmente aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o eventualmente otros principios activos.
- 30 **9.** Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de estereoisómero individual o de mezcla de varios, de compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor.
- 35 **10.** Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de estereoisómero individual o de mezcla de varios, de compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y de síndromes relativos al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, dependencia y/o abuso de alcohol y/o de drogas y/o de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, dificultades auditivas, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, como anticonvulsivo o anestésico o bien para la coadministración para el tratamiento
- 40 junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de los síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción opioide.