

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 543**

51 Int. Cl.:
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09725570 .7**
96 Fecha de presentación: **25.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2257526**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE ESPIRO(5.5)UNDECANO.**

30 Prioridad:
27.03.2008 EP 08005804

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2012

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

72 Inventor/es:
**ZEMOLKA, Saskia;
SCHUNK, Stefan;
LINZ, Klaus;
SCHRÖBER, Wolfgang;
ENGLBERGER, Werner;
THEIL, Fritz y
ROLOFF, Birgit**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbietta, Pablo

ES 2 375 543 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiro(5.5)undecano

5 La presente invención se refiere a derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos que tienen afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL1, a procedimientos para su obtención, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de estos compuestos para la producción de medicamentos.

En el estado actual de la técnica se conocen derivados de ciclohexano espirocíclicos que tienen afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL1. En este contexto puede remitirse por ejemplo a los documentos WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/12490 y WO2008/009416 en toda su extensión.

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 mejores.

15 Por ejemplo, en los ensayos de unión apropiados, con frecuencia los compuestos conocidos presentan cierta afinidad por el canal de iones hERG, por el canal de iones de calcio tipo L (sitios de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina) o por el canal de sodio en el ensayo BTX (batracotoxina), lo que es en todo caso un indicio que puede apuntar a efectos secundarios cardiovasculares. Además, muchos de los compuestos conocidos presentan una escasa solubilidad en medios acuosos, lo que puede repercutir negativamente en su biodisponibilidad, entre otras cosas. Por otro lado, la estabilidad química de los compuestos conocidos no suele ser suficiente. Por ejemplo, a veces los compuestos en cuestión no tienen estabilidad suficiente frente al pH, a la radiación UV ni a la oxidación, lo que puede repercutir negativamente en la estabilidad de almacenamiento y también en su biodisponibilidad oral, entre otras cosas.

20 Por otro lado, algunos de los compuestos conocidos presentan un perfil PK/PD (farmacocinética/farmacodinámica) desfavorable, que se puede manifestar por ejemplo en una duración excesiva de sus efectos.

25 La estabilidad metabólica de los compuestos conocidos también parece requerir una mejora. Una mejor estabilidad metabólica puede ser indicativa de una mayor biodisponibilidad. Una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras que participan en la absorción y la excreción de los medicamentos también se puede considerar como un indicativo de mayor biodisponibilidad y, en cualquier caso, de una menor interacción de los medicamentos. Por otro lado, las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y excreción de los medicamentos deberían ser lo más pequeñas posible, ya que los resultados de los ensayos apuntan también a que en todo caso cabe esperar interacciones pequeñas o incluso nulas de los medicamentos.

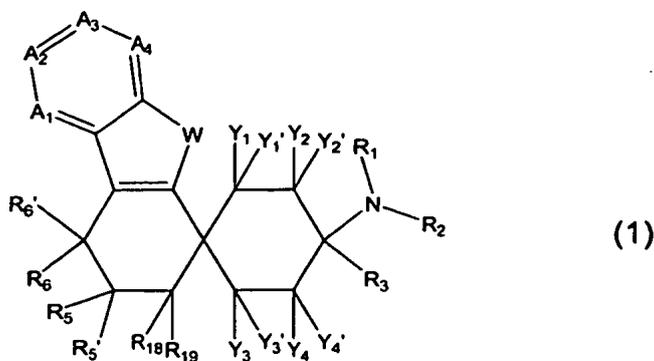
30 Además, con frecuencia los compuestos conocidos sólo presentan una selectividad reducida frente al receptor opioide kappa, que es responsable de efectos secundarios tales como disforia, sedación y diuresis.

La invención tiene por objeto proponer compuestos que sean apropiados para fines farmacéuticos y presenten ventajas frente a los compuestos del estado actual de la técnica.

Esto objeto se alcanza de acuerdo con las reivindicaciones.

35 Sorprendentemente se ha descubierto que se pueden preparar compuestos sustituidos que poseen afinidad por el receptor opioide μ y por el receptor ORL1.

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



donde

A₁ significa -N= o -CR₇=;

40 A₂ significa -N= o -CR₈=;

A₃ significa -N= o -CR₉=;

A₄ significa -N= o -CR₁₀=;

con la condición de que como máximo dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, preferentemente 0, 1 o 2 de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, representen -N=;

5 Y₁, Y₁' , Y₂, Y₂' , Y₃, Y₃' , Y₄ e Y₄' se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, 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 entre sí, de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -CN y -alifático(C₁₋₈); o Y₁ e Y₁' , o Y₂ e Y₂' , o Y₃ e Y₃' , o Y₄ e Y₄' juntos significan =O;

W significa -NR₄-, -O- o -S-, preferentemente significa -NR₄- u -O-;

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

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

R₃ significa -R₀;

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

20 R₅, R₅' , R₆, R₆' , R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₈ y R₁₉ significan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)₂NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, =O o -R₀; o R₅ y R₆ juntos significan -(CH₂)₂₋₆, pudiendo también sustituirse algunos átomos de hidrógeno individuales por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN o -alifático(C₁₋₆);

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

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

R₁₃ representa independientemente en cada caso -H o R₀;

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

R₁₆ significa -H o alifático(C₁₋₆);

30 donde

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

35 “cicloalifático” es, en cada caso, un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o mono- o polisustituido, donde el número de átomos de carbono de anillo oscila preferentemente en el intervalo indicado (es decir, “cicloalifático(C₃₋₈)” indica preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo);

por el concepto “mono- o polisustituido” en relación con “alifático” y “cicloalifático” se entiende la sustitución simple o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución simple, doble, triple 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)-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 “arilo” representa, independientemente en cada caso, un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, pudiendo los grupos arilo estar condensados en caso dado con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y pudiendo cada grupo arilo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, y pudiendo los sustituyentes del arilo ser iguales o diferentes y ocupar cualquier posición posible del arilo;

50 “heteroarilo” representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, siendo los heteroátomos iguales o diferentes y eligiéndose éstos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y pudiendo el heterociclo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; y, en el caso de sustitución en el heterociclo, los

sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y ocupar cualquier posición posible del heteroarilo; y pudiendo el heterociclo también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico;

por el concepto "mono- o polisustituido" en relación con "arilo" y "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes seleccionados 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)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; pudiendo los átomos de N eventualmente existentes en el anillo estar oxidados (N-óxido) en cada caso;

- 10 en forma de estereoisómeros individuales o de una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuestos libres y/o en forma de sales fisiológicamente compatibles.

En caso de agrupación de varios grupos, por ejemplo R₀, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ y de la agrupación de grupos con sus sustituyentes, por ejemplo -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃ o -COOR₁₃, un sustituyente, por ejemplo R₁₃, puede adoptar significados distintos en dos o más grupos, por ejemplo R₀, R₇, R₈, R₉ y R₁₀, dentro de una misma sustancia.

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

En una forma de realización preferente, los compuestos de la invención presentan una proporción de afinidad ORL1/μ de al menos 0,1. La proporción ORL1/μ se define como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]. De forma especialmente preferente, la proporción ORL1/μ es al menos 0,2 o al menos 0,5, preferentemente al menos 1,0 o al menos 2,0, de forma aún más preferente al menos 3,0 o al menos 4,0, de forma totalmente preferente al menos 5,0 o al menos 7,5 y en particular al menos 10 o al menos 15. En una forma de realización preferente, la proporción ORL1/μ oscila entre 0,1 y 30, preferiblemente entre 0,1 y 25.

- 20 En otra forma de realización preferente, los compuestos de la invención presentan una proporción de afinidad ORL1/μ superior a 30, preferentemente al menos 50, de forma especialmente preferente al menos 100, de forma totalmente preferente al menos 200 y en particular al menos 300.

- 25 Preferentemente, los compuestos de la invención presentan un valor K_i para el receptor opioide μ de como máximo 500 nM, preferiblemente como máximo 100 nM, de forma especialmente preferente como máximo 50 nM, de forma totalmente preferente como máximo 10 nM y en particular como máximo 1,0 nM.

Los especialistas conocen métodos para determinar el valor K_i del receptor opioide μ. La determinación se lleva a cabo preferentemente tal como se describe en relación con los ejemplos.

- 30 Los compuestos de la invención presentan preferentemente un valor K_i para el receptor ORL1 de como máximo 500 nM, preferiblemente como máximo 100 nM, de forma especialmente preferente como máximo 50 nM, de forma totalmente preferente como máximo 10 nM y en particular como máximo 1,0 nM.

Los especialistas conocen métodos para determinar el valor K_i del receptor ORL1. La determinación se lleva a cabo preferentemente tal como se describe en relación con los ejemplos.

- 35 Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos que tienen afinidad por el receptor ORL1 y el receptor opioide μ donde la proporción entre ORL1 y μ definida como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}] oscila entre 0,1 y 30, preferentemente entre 0,1 y 25, poseen un perfil farmacológico que presenta ventajas claras en comparación con el de otros ligandos para receptores opioides:

- 40 1. Los compuestos de la invención poseen una eficacia en modelos de dolor agudo que, en ocasiones, es comparable con la de los opioides usuales de grado 3, pero al mismo tiempo se caracterizan por una compatibilidad mucho mejor que la de los opioides μ clásicos.
2. A diferencia de los opioides usuales de grado 3, los compuestos de la invención tienen una eficacia claramente mayor en los modelos de dolor mono- y polineuropático, lo que se ha de atribuir a un sinergismo del componente ORL1 y del componente opioide μ.
- 45 3. A diferencia de los opioides usuales de grado 3, los compuestos de la invención producen en animales neuropáticos una separación amplia, preferentemente completa, del efecto antialodínico o antihiperalgésico y del efecto antinociceptivo.
4. A diferencia de los opioides usuales de grado 3, los compuestos de la invención producen en modelos animales de dolor inflamatorio crónico (entre otros, hiperalgnesia inducida con carrageenina (derivado de musgo perlado o musgo de Irlanda) o con CFA; dolor inflamatorio visceral) una intensificación clara del efecto contra el dolor agudo.
- 50 5. A diferencia de los opioides usuales de grado 3, los efectos secundarios típicos de los opioides μ (entre otros, depresión respiratoria, hiperalgnesia inducida por opioides, dependencia física/abstinencia, dependencia

psíquica/adicción) se reducen de forma clara o preferiblemente no se observan cuando se emplean los compuestos de la invención en un intervalo de dosis terapéuticamente eficaz.

Debido, por un lado, a los efectos menores secundarios de los opioides μ y, por otro, a la mayor eficacia en casos de dolor crónico, preferentemente neuropático, los agonistas ORL1/ μ mixtos se caracterizan por unos márgenes de seguridad mucho más amplios que los de los opioides μ puros. De ello resulta un "marco terapéutico" claramente mayor para el tratamiento de estados de dolor, preferentemente de dolor crónico, de forma especialmente preferente de dolor neuropático.

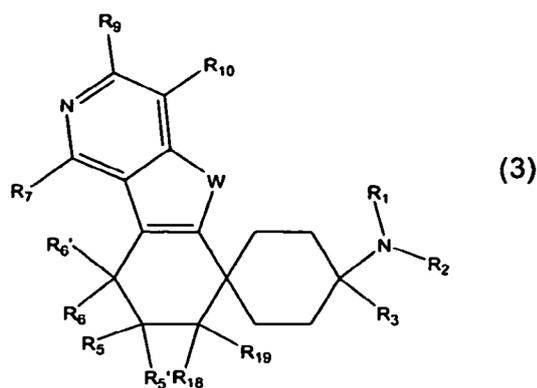
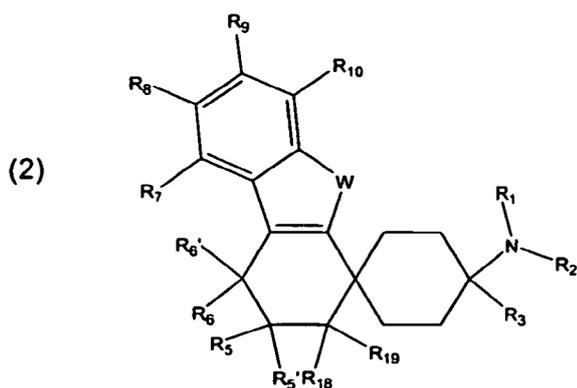
En una forma de realización preferente de los compuestos de la invención, A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son diferentes de -N=. En otra forma de realización preferente de los compuestos de la invención, tres de los grupos A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son diferentes de -N= y el otro grupo es -N=. Preferentemente A_1 , A_2 y A_3 son diferentes de -N=; o A_1 , A_2 y A_4 son diferentes de -N=; o A_1 , A_3 y A_4 son diferentes de -N=; o A_2 , A_3 y A_4 son diferentes de -N=. En otra forma de realización preferente de los compuestos de la invención, dos de los grupos A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son diferentes de -N= y los otros dos son -N=. Preferentemente A_1 y A_2 son -N= y A_3 y A_4 son diferentes de -N=; o A_2 y A_3 son -N= y A_1 y A_4 son diferentes de -N=; o A_3 y A_4 son -N= y A_1 y A_2 son diferentes de -N=; o A_1 y A_3 son -N= y A_2 y A_4 son diferentes de -N=; o A_1 y A_4 son -N= y A_2 y A_3 son diferentes de -N=; o A_2 y A_4 son -N= y A_1 y A_3 son diferentes de -N=.

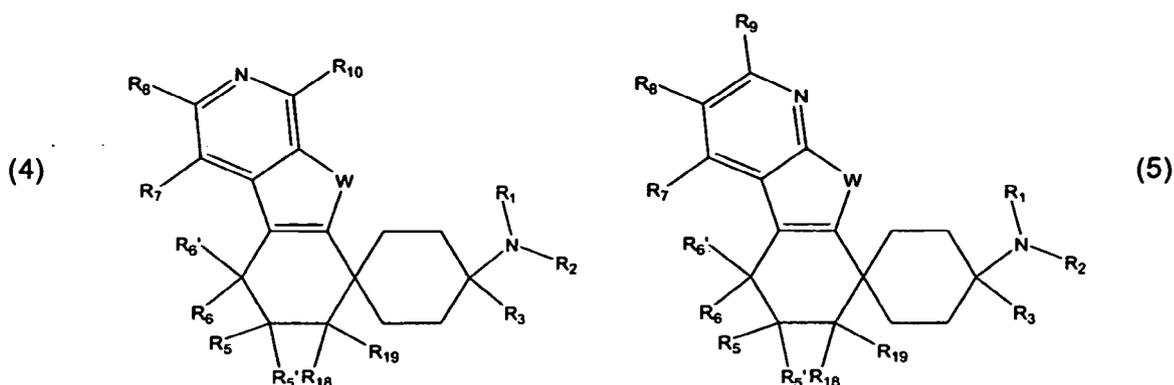
Preferentemente, Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-alifático(C₁₋₆), -NH-cicloalifático(C₃₋₈), -NH-alifático(C₁₋₆)OH, -N(alifático(C₁₋₆))₂, -N(cicloalifático(C₃₋₈))₂, -N(alifático(C₁₋₆)-OH)₂, -NO₂, -NH-alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -NH-alifático(C₁₋₆)arilo, -NH-alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-alifático(C₁₋₆), -S-cicloalifático(C₃₋₈), -S-alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -S-alifático(C₁₋₆)arilo, -S-alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-alifático(C₁₋₆), -O-cicloalifático(C₃₋₈), -O-alifático(C₁₋₆)-OH, -O-alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -O-alifático(C₁₋₆)arilo, -O-alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O)alifático(C₁₋₆), -O-C(=O)alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -O-C(=O)alifático(C₁₋₆)arilo, -O-C(=O)alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -O-C(=O)arilo, -O-C(=O)-heteroarilo, -alifático(C₁₋₆), -cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)arilo, -alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)alifático(C₁₋₆), -C(=O)cicloalifático(C₃₋₈), -C(=O)alifático(C₁₋₆)arilo, -C(=O)alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-alifático(C₁₋₆), -CO₂-cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -CO₂-alifático(C₁₋₆)arilo, -CO₂-alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; o Y_1 e Y_1' , o Y_2 e Y_2' , o Y_3 e Y_3' , o Y_4 e Y_4' juntos representan =O. Preferentemente, Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂ y -OH.

En una forma de realización preferente, uno de los grupos Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' es diferente de -H y los demás son iguales a -H.

De forma especialmente preferente, Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' representan en cada caso -H.

Algunas formas de realización de los compuestos de fórmula general (1) según la invención son aquellos de fórmula general (2), (3), (4) o (5):





En una forma de realización preferente de los compuestos de la invención,

W es -NR₄-.

5 R₀ representa, independientemente en cada caso, -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. En este contexto, las expresiones “-alifático(C₁₋₈)cicloalifático(C₃₋₁₂)”, “-alifático(C₁₋₈)arilo” o “-alifático(C₁₋₈)heteroarilo” indican que los grupos -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo o -heteroarilo están unidos en cada caso a través de un puente divalente alifático de 1 a 8 carbonos. Algunos ejemplos preferentes de -alifático(C₁₋₈)arilo son: -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅, y -CH=CH-C₆H₅. Además, las expresiones “-cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈)”, “-cicloalifático(C₁₋₈)arilo” o “-cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo” indican que los grupos -alifático(C₁₋₈), -arilo o -heteroarilo están unidos en cada caso a través de un puente divalente cicloalifático de 3 a 8 carbonos. Un ejemplo preferente de un -cicloalifático(C₃₋₈)arilo es -ciclopropilfenilo.

15 Preferentemente, R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, -H; -alifático(C₁₋₆); -cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)arilo, -alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈) o -alifático(C₁₋₆)heteroarilo; o los grupos R₁ y R₂ forman juntos un anillo y significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₁CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-.

Preferiblemente, R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, -H; -alifático(C₁₋₅); o los grupos R₁ y R₂ forman juntos un anillo y significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₁CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-, siendo R₁₁ preferentemente igual a -H o -alifático(C₁₋₅).

20 Son especialmente preferentes aquellos compuestos donde R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, -CH₃ o -H, no siendo R₁ y R₂ iguales a -H al mismo tiempo; o R₁ y R₂ forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₄-.

Son totalmente preferentes aquellos compuestos donde R₁ y R₂ representan -CH₃.

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

25 De forma especialmente preferente, R₃ representa -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 mono- o polisustituido; -cicloalifático(C₅₋₆), -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, unido a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) lineal y saturado.

30 Preferiblemente, R₃ representa -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 mono- o polisustituido; -fenilo, -furilo o -tiofenilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, unido a través de un grupo -alifático(C₁₋₃) lineal y saturado.

35 De forma aún más preferente, R₃ representa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo, -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo o -bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, de forma especialmente preferente -propilo, -3-metoxipropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]dioxolilo, -tienilo, -benzotiofenilo, -4-clorobencilo, -bencilo, -3-clorobencilo, -4-metilbencilo, -2-clorobencilo, -4-fluorobencilo, -3-metilbencilo, -2-metilbencilo, -3-fluorobencilo, -2-fluorobencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo o -fenetilo.

40 De forma totalmente preferente, R₃ representa -butilo, -etilo, -3-metoxipropilo, -benzotiofenilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]dioxolilo, -bencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo, -tienilo o -fenetilo.

Con total preferencia, R₃ representa -fenilo, -bencilo o -fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido en el anillo; -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₄₋₆), -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4 triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituido o mono- o polisustituido.

5 De forma particularmente preferente, R₃ representa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4 triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituido o mono- o polisustituido 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, -terc-butilo, -n-pentilo, -isopentilo, -neopentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo o -ciclohexilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con -OH, -OCH₃ u -OC₂H₅, y preferiblemente -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4 triazolilo y -bencimidazolilo no están sustituidos.

10 De forma particularmente preferente, R₃ representa -fenilo no sustituido o mono- o polisustituido con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etilo, -n-propilo o -n-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con -OCH₃, -OH u -OC₂H₅, en particular con -OCH₃.

Preferentemente, R₄ representa -H; -alifático(C₁₋₆), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₆)arilo, -alifático(C₁₋₆)heteroarilo o -alifático(C₁₋₆)cicloalifático, -COR₁₂ o -SO₂R₁₂. De forma especialmente preferente, R₄ representa -H.

15 Preferentemente, R₅ y R₅' representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀ o -R₀; o R₅ y R₅' juntos representan =O. Preferiblemente R₅ y R₅' representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -alifático(C₁₋₆), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₆)arilo, -alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)OR₀, -COOR₁₃, -CONR₁₃ u -OR₁₃.

20 En una forma de realización preferente, R₅ y R₅' representan -H. En otra forma de realización preferente, R₅ es -H y R₅' es diferente de -H. En otra forma de realización preferente, tanto R₅ como R₅' son diferentes de -H.

Además, R₅ representa preferentemente -H, -alifático(C₁₋₅) o -COOR₁₃. De forma especialmente preferente, R₅ representa -CH₃, -CH₂OH, -COOH o -COOCH₃. De forma totalmente preferente, R₅ representa -H.

25 Preferentemente, R₆ y R₆' representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, o -R₀; o R₆ y R₆' representan juntos =O. Preferiblemente, R₆ y R₆' representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo, en cada caso unido a través de un alifático(C₁₋₃); o R₅ y R₆ representan juntos preferentemente -(CH₂)_n, con n=2, 3, 4, 5 o 6, pudiendo sustituirse algunos átomos de hidrógeno individuales también por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN o -alifático(C₁₋₅).

30 En una forma de realización preferente, R₆ y R₆' representan -H. En otra forma de realización preferente, R₆ es -H y R₆' es diferente de -H. En otra forma de realización preferente, tanto R₆ como R₆' son diferentes de -H.

35 También son preferentes aquellos compuestos donde R₆ representa -H, -alifático(C₁₋₅), -arilo o -arilo unido a través de un grupo (puente) -alifático(C₁₋₃). De forma especialmente preferente, R₆ representa -H, -CH₃, -fenilo o -bencilo. De forma totalmente preferente, R₆ representa -H.

40 Preferentemente, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅; -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈); -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo en cada caso unido a través de un alifático(C₁₋₃).

Preferiblemente, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representan en cada caso, independientemente 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.

De forma especialmente preferente, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -OH, -CH₃, -Cl, -OCH₃, -Br o -NO₂.

45 En una forma de realización preferente, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representan -H.

En otra forma de realización preferente, tres de los grupos R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son -H y el grupo restante, preferiblemente R₈ o R₉, es diferente de -H, preferentemente -F, -Cl, -OH u -OCH₃.

En otra forma de realización preferente, dos de los grupos R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son -H, y los demás son diferentes de -H.

50 Preferentemente, R₁₁ representa -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₆)arilo, -alifático(C₁₋₆)cicloalifático(C₃₋₈), -alifático(C₁₋₆)heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, o -C(=O)alifático(C₁₋₆).

Preferentemente, R₁₂ representa -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo- o -heteroarilo, o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo en cada caso unido a través de un alifático(C₁₋₃), u -OR₁₃ o -NR₁₄R₁₅. De forma especialmente preferente,

R₁₂ es arilo, preferentemente fenilo, unido a través de un alifático(C₂), preferentemente a través de -CH₂CH₂- o -CH=CH-

Preferentemente, R₁₃ representa -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo, en cada caso unido a través de un alifático(C₁₋₃).

- 5 Preferentemente, R₁₄ y R₁₅ representan, independientemente entre sí, -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo en cada caso unido a través de un alifático(C₁₋₃); o R₁₄ y R₁₅ juntos forman -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂ o -(CH₂)₃₋₆-.

Preferentemente, R₁₆ representa -H o -alifático(C₁₋₅).

- 10 Preferentemente, R₁₈ y R₁₉ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)₂NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)-NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)-OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, o -R₀; o R₁₈ y R₁₉ juntos representan =O. Preferentemente, R₁₈ y R₁₉ representan, en cada caso independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅, -alifático(C₁₋₅), -alifático(C₁₋₅)-OH, -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo en cada caso unido a través de un alifático(C₁₋₃). Preferentemente, R₁₈ y R₁₉ representan, en cada caso independientemente entre sí, -H, -alifático(C₁₋₅), -cicloalifático(C₃₋₈), -arilo o -heteroarilo; o -arilo, -cicloalifático(C₃₋₈) o -heteroarilo en cada caso unido a través de un alifático(C₁₋₃).

En una forma de realización preferente, R₁₈ y R₁₉ representan -H. En otra forma de realización preferente, R₁₈ es -H y R₁₉ es diferente de -H. En otra forma de realización preferente, tanto R₁₈ como R₁₉ son diferentes de -H.

- 20 Para los fines de esta descripción, los grupos hidrocarburo se dividen en grupos hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos aromáticos.

Los grupos hidrocarburo alifáticos se subdividen a su vez en grupos hidrocarburo alifáticos no cíclicos (= "alifático") e hidrocarburo alifáticos cíclicos, es decir, grupos hidrocarburo alicíclicos (= "cicloalifático"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los grupos hidrocarburo alicíclicos ("cicloalifático") incluyen tanto carbociclos alifáticos como heterociclos alifáticos, es decir, siempre que no se especifique explícitamente, el término "cicloalifático" incluye carbociclos alifáticos puros (por ejemplo ciclohexilo), heterociclos alifáticos puros (por ejemplo piperidilo o piperazilo) y sistemas multicíclicos no aromáticos, en caso dado mixtos, por ejemplo decalinilo, decahidroquinolinilo.

- 25 Los hidrocarburos aromáticos se subdividen a su vez en hidrocarburos aromáticos carbocíclicos (= "arilo") e hidrocarburos aromáticos heterocíclicos (= "heteroarilo").

- 30 La clasificación de los sistemas multicíclicos al menos parcialmente aromáticos depende preferentemente de si al menos un anillo aromático del sistema multicíclico presenta al menos un heteroátomo (normalmente N, O o S). Si el anillo presenta al menos un heteroátomo de este tipo, se trata preferentemente de un "heteroarilo" (aunque presente en caso dado otro anillo carbocíclico aromático o no aromático, con o sin heteroátomo, como ciclo adicional del sistema multicíclico). Si ninguno de los otros anillos aromáticos eventualmente presentes en el sistema multicíclico presenta un heteroátomo de este tipo, se trata preferentemente de "arilo" (aunque otro ciclo no aromático eventualmente presente en el sistema multicíclico presente un heteroátomo de anillo).

Por consiguiente, dentro de los sustituyentes cíclicos es aplicable la siguiente prioridad para la clasificación: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

- 40 Para los fines de esta descripción no se hace ninguna distinción conceptual entre grupos hidrocarburo monovalentes y polivalentes, por ejemplo divalentes, es decir, dependiendo del contexto, "alifático(C₁₋₃)" incluye por ejemplo tanto alquilo(C₁₋₃), alqueno(C₁₋₃) y alquino(C₁₋₃) como alqueno(C₁₋₃), alqueno(C₁₋₃) y alquino(C₁₋₃).

- 45 Preferentemente, el término "alifático" representa en cada caso un grupo hidrocarburo alifático ramificado o lineal, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o mono- o polisustituido. Si el alifático está mono- o polisustituido, 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)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Por consiguiente, el término "alifático" incluye grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados que pueden ser ramificados o de cadena lineal, es decir, alcanilos, alquenos y alquinos. En este contexto, los alquenos presentan al menos un enlace doble C=C y los alquinos presentan al menos un enlace triple C≡C. Los alifáticos monovalentes no sustituidos preferentes incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-CH₂CH₃; pero también -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos divalentes no sustituidos preferentes incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH-(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-; pero también -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡CCH₂-. Los alifáticos monovalentes sustituidos preferentes incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -

CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂-OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₃. Los alifáticos divalentes sustituidos preferentes incluyen -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. Metilo, etilo, n-propilo y n-butilo son especialmente preferentes.

5 Preferentemente, el término "cicloalifático" representa en cada caso un grupo hidrocarburo mono- o policíclico alifático (es decir, no aromático), mono- o poliinsaturado, no sustituido o mono- o polisustituido. El número de átomos de carbono del anillo oscila preferentemente dentro del intervalo indicado (es decir, un "cicloalifático(C₃₋₈)" indica preferiblemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo). Para los fines de esta descripción "cicloalifático(C₃₋₈)" es preferentemente un hidrocarburo cíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, saturado o insaturado, pero no aromático, sustituyéndose en caso dado uno o dos átomos de carbono, independientemente entre sí, por un heteroátomo S, N u O. Si el cicloalquilo está mono- o polisustituido, los sustituyentes se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Ventajosamente, los cicloalifáticos(C₃₋₈) se seleccionan de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropiraniolo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo.

10 Preferentemente, por el concepto "mono- o polisustituido" en relación con "alifático" o "cicloalifático" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo simple, doble, triple o cuádruple, de uno o varios átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -Oalquilo(C₁₋₆), -OC(=O)alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NHalquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)Oalquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Algunos sustituyentes especialmente preferentes son: -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

15 Por el concepto "grupos polisustituidos" se han de entender aquellos grupos que están sustituidos de forma múltiple, preferentemente doble o triple, en átomos iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del -CF₃ o el -CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Un sustituyente también puede estar sustituido a su vez en caso dado; por ejemplo, -O-alifático también incluye, entre otros compuestos, -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂OH. Preferentemente, el alifático o el cicloalifático están sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. De forma totalmente preferente, el alifático o el cicloalifático está sustituido con -OH, -OCH₃ u -OC₂H₅.

20 Preferentemente, el término "arilo" representa, independientemente en cada caso, un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, pudiendo los grupos arilo estar también condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar mono- o polisustituido o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y ocupar cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Algunos arilos preferentes son: fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluorantenilo, fluorenilo, indanilo y tetralinilo. El fenilo y el naftilo son especialmente preferentes. Si el arilo está mono- o polisustituido, los sustituyentes de arilo pueden ser iguales o diferentes y ocupar cualquiera de las posiciones posibles del arilo, y 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)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. Algunos arilos sustituidos preferentes son: 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y 3,4-dimetilfenilo.

25 Preferentemente, el término "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos, iguales o diferentes, son nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede estar mono- o polisustituido o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. El "heteroarilo" se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión a través de cualquier miembro del anillo posible del grupo heteroarilo. Si un heteroarilo está mono- o polisustituido, los sustituyentes de heteroarilo pueden ser iguales o diferentes y ocupar cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo, y 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)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.

Por el concepto "mono- o polisustituido" en relación con "arilo" o "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo simple, doble, triple, cuádruple o quíntuple, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo.

De forma especialmente preferente, los sustituyentes de (hetero)arilo se seleccionan, independientemente entre sí, de entre -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₂NH₂, -SO₃H, =O o -R₀. Algunos sustituyentes preferentes son: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -Oalquilo(C₁₋₆), -O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NHalquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)Oalquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Algunos sustituyentes especialmente preferentes son: -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de estereoisómeros individuales o de mezcla de estereoisómeros, en forma de compuestos libres y/o en forma de sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de la invención se presentan en forma de estereoisómeros (cis-trans, Z/E o syn-anti) dependiendo del patrón de sustitución del anillo ciclohexano.

En una forma de realización preferente, el exceso diastereoisomérico del isómero cis es de al menos el 50%de, preferentemente al menos el 75%de, de forma especialmente preferente al menos el 90%de, de forma totalmente preferente al menos el 95%de y en particular al menos el 99%de. En otra forma de realización preferente, el exceso diastereoisomérico del isómero trans es de al menos el 50%de, preferentemente al menos el 75%de, de forma especialmente preferente al menos el 90%de, de forma totalmente preferente al menos el 95%de y en particular al menos el 99%de. Los dos diastereoisómeros se diferencian por su polaridad, de modo que, en lo sucesivo, se distingue entre el diastereoisómero apolar y el diastereoisómero polar. Los dos diastereoisómeros se presentan (en caso de dos estereocentros) en forma de pares de enantiómeros (RR+SS o RS+SR).

Los especialistas conocen métodos adecuados para la separación de los isómeros (diastereoisómeros). Como ejemplos se pueden mencionar cromatografía en columna, HPLC preparatoria y procedimientos de cristalización. La polaridad es responsable por ejemplo del orden en el que se produce la elución de los dos diastereoisómeros en la cromatografía de capa delgada (sin condiciones de *reversed-phase* - fase inversa).

Dependiendo del patrón de sustitución, los compuestos de la invención pueden ser quirales o no quirales.

Si los compuestos de la invención son quirales, preferentemente están presentes como racemato o en una forma rica en un enantiómero. En una forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero S es de al menos el 50%ee, preferentemente al menos el 75%ee, de forma especialmente preferente al menos el 90%ee, de forma totalmente preferente al menos el 95%ee y en particular al menos el 99%ee. En otra forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero R es de al menos el 50%ee, preferentemente al menos el 75%ee, de forma especialmente preferente al menos el 90%ee, de forma totalmente preferente al menos el 95%ee y en particular al menos el 99%ee.

Los especialistas conocen métodos adecuados para la separación de enantiómeros. Como ejemplos se pueden mencionar HPLC preparatoria en fases estacionarias quirales y conversión en productos intermedios diastereoisoméricos. La conversión en productos intermedios diastereoisoméricos puede tener lugar por ejemplo en forma de salificación con ayuda de ácidos quirales, enantioméricamente puros. Después de la separación de los diastereoisómeros así producidos, la sal se puede convertir de nuevo en la base libre o en otra sal.

Siempre que no se especifique explícitamente, cualquier referencia a los compuestos de la invención incluye todos los isómeros (por ejemplo estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros) en cualquier proporción de mezcla.

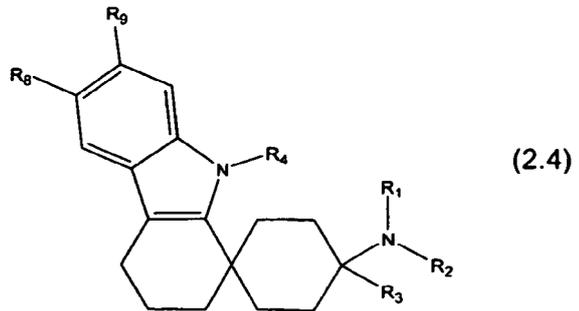
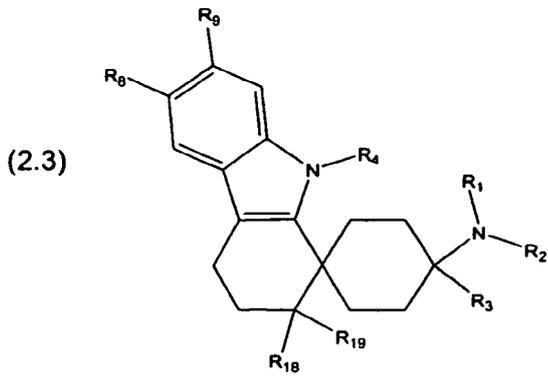
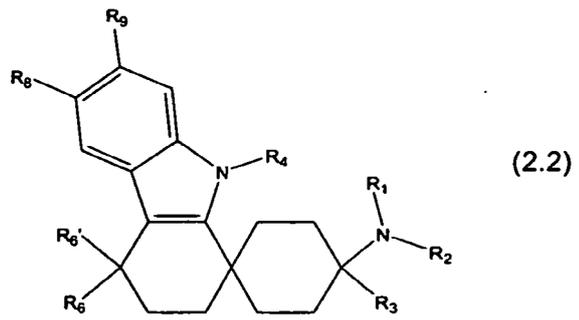
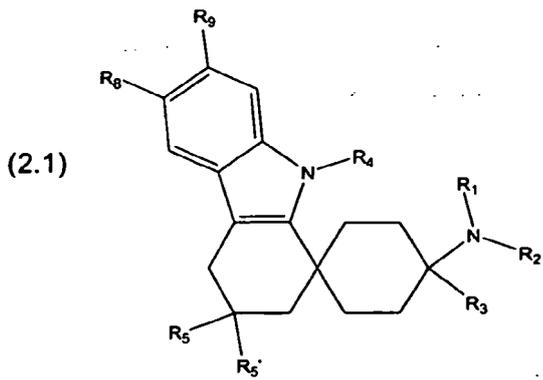
Siempre que no se especifique explícitamente, cualquier referencia a los compuestos de la invención incluye los compuestos libres (es decir, las formas que no están presentes como sal) y todas las sales fisiológicamente compatibles.

Para los fines de esta descripción, las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la invención se presentan en forma de sales con aniones o ácidos del compuesto correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son fisiológicamente compatibles, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos.

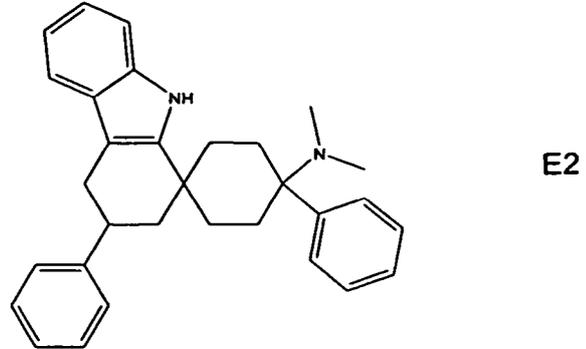
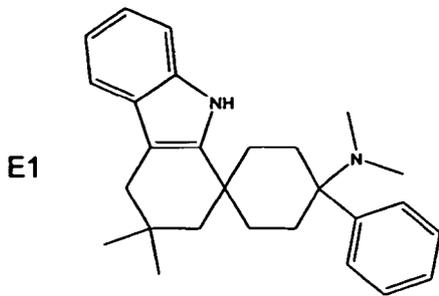
Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-rimetil-benzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato, citrato y hemicitrato son especialmente preferentes.

Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente, como anión, con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también las sales amónicas, en especial las sales (mono-) o (di-)sódicas, (mono-) o (di-)potásicas, de magnesio o de calcio.

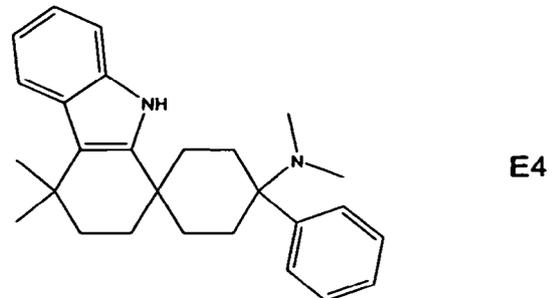
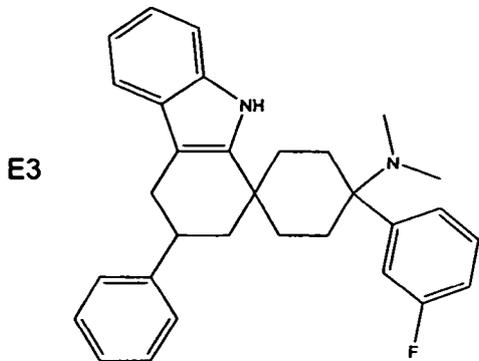
- Los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes, por ejemplo por R₁, R₂ y R₃ (sustituyentes de la 1ª generación), que en caso dado están sustituidos a su vez (sustituyentes de la 2ª generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar sustituidos de nuevo a su vez (sustituyentes de la 3ª generación). Por ejemplo, si Y₁=R₀, siendo R₀=-alifático(C₁₋₈) (sustituyente de la 1ª generación), el -alifático(C₁₋₈) puede estar sustituido a su vez, por ejemplo con -OR₀, siendo R₀=-arilo (sustituyente de la 2ª generación). De ello resulta el grupo funcional -alifático(C₁₋₈)-O-arilo. De nuevo, el -arilo puede estar sustituido a su vez, por ejemplo con -Cl (sustituyente de la 3ª generación). De ello resulta en conjunto el grupo funcional -alifático(C₁₋₈)-O-arilo-Cl.
- Sin embargo, en una forma de realización preferente, los sustituyentes de la 3ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, no existe ningún sustituyente de 4ª generación.
- 10 En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de la 2ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en este caso no existe ya ningún sustituyente de 3ª generación. Dicho de otro modo, en esta forma de realización, los grupos funcionales para R₀ a R₁₉ pueden estar sustituidos eventualmente en cada caso, pero los sustituyentes correspondientes no pueden estar sustituidos de nuevo.
- 15 En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de la 1ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en este caso no existen sustituyentes de 2ª generación ni de 3ª generación. Dicho de otro modo, en esta forma de realización los grupos funcionales para R₀ a R₁₉ no están sustituidos.
- 20 Son preferentes los compuestos en los que los conceptos "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significan alifático o cicloalifático sustituido 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 sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂, en forma de racemato; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.
- 25 En una forma de realización preferente de los compuestos según la invención, R₁ y R₂ forman juntos un anillo y representan -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Son especialmente preferentes aquellos compuestos donde R₁ y R₂ forman un anillo y juntos significan -CH₂CH₂CH₂-. También son preferentes aquellos compuestos donde R₃ representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido en el anillo; -alquilo(C₁₋₅) no sustituido o mono- o polisustituido; -cicloalquilo(C₄₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido; -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4 triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituido o mono- o polisustituido.
- 30 Son especialmente preferentes aquellos compuestos donde R₃ representa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituido o mono- o polisustituido 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, -terc-butilo, -n-pentilo, -isopentilo, -neopentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo o -ciclohexilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con -OH, -OCH₃ u -OC₂H₅, y preferentemente -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo y -bencimidazolilo no sustituidos, en particular -fenilo no sustituido o mono- o polisustituido con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etilo, -n-propilo o -n-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con -OCH₃, -OH u -OC₂H₅, principalmente con -OCH₃.
- 35 En una forma de realización preferente de los compuestos según la invención R₅ representa -H, -CH₃, -COOH, -COOCH₃, -CH₂O-fenilo, pudiendo estar sustituido el grupo fenilo con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂, o representa -CH₂OH. Los compuestos donde R₅ representa H son particularmente preferentes.
- 40 También son preferentes aquellos compuestos donde R₆ puede representar -H; -metilo, -etilo, -CF₃, -bencilo o -fenilo, pudiendo estar sustituido el grupo bencilo o fenilo con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos en los que R₆ representa H son particularmente preferentes.
- 45 Además son preferentes aquellos compuestos donde R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representan, independientemente entre sí, -H; -alquilo(C₁₋₅) lineal o ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido; -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -NH₂, -COOH, -COOCH₃, -NHCH₃, -tienilo, -pirimidinilo, -piridilo, -N(CH₃)₂ o -NO₂; preferiblemente, uno de los grupos R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representa -H; -alquilo(C₁₋₅) lineal o ramificado no sustituido o mono- o polisustituido; -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 representan, independientemente entre sí, -H; -alquilo(C₁₋₅) lineal o ramificado no sustituido o mono- o polisustituido; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂ o -NO₂, mientras que los demás grupos son -H. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representan, independientemente entre sí, -H, -F, -OH, -Cl o -OCH₃ son especialmente preferentes.
- 50 Algunas formas de realización preferentes de los compuestos de fórmulas generales (2) según la invención tienen la fórmula general (2.1) o (2.2), o (2.3) o (2.4):
- 55

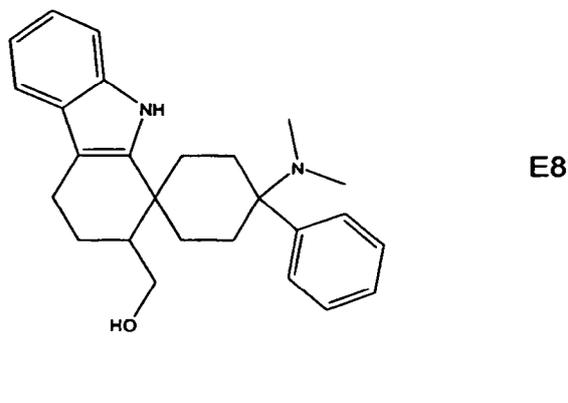
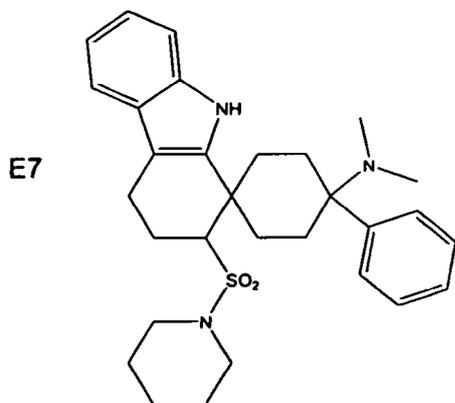
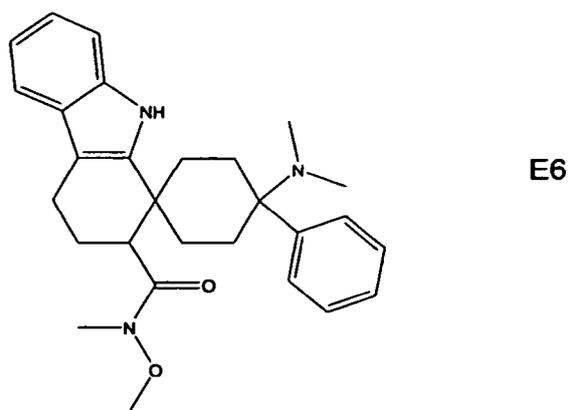
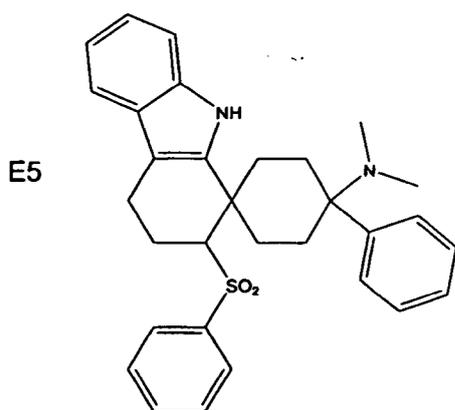


A continuación se muestran algunos representantes especialmente preferentes de los compuestos de fórmulas generales (2.1), (2.2), (2.3) o (2.4):

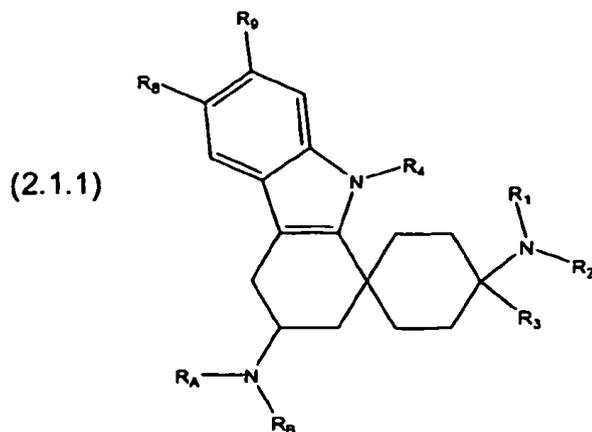


5





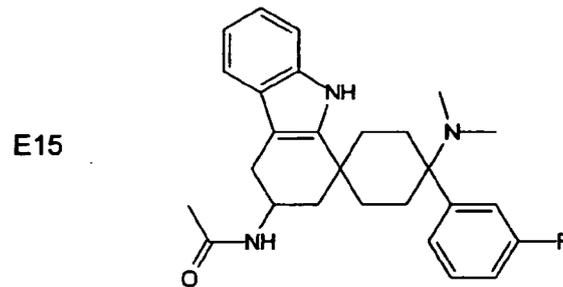
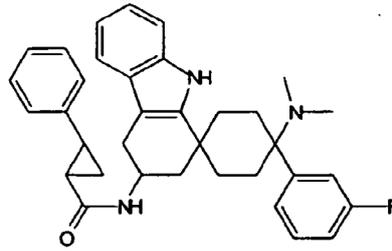
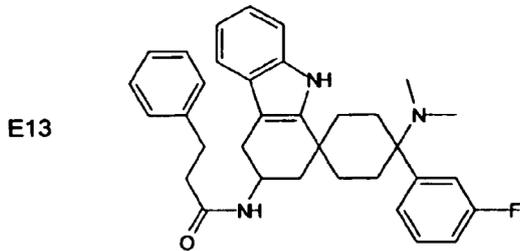
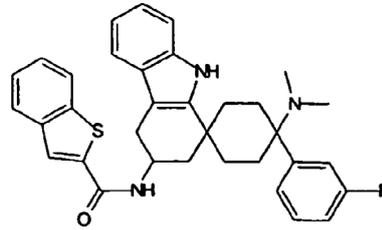
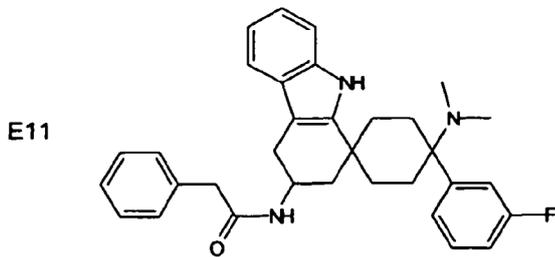
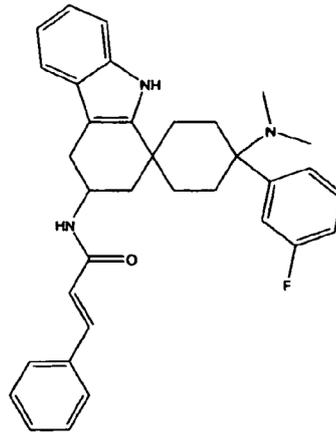
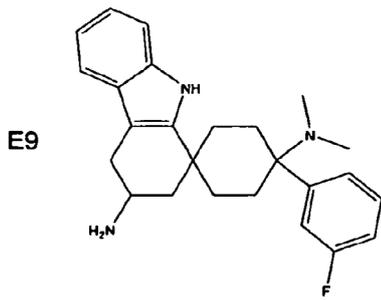
Algunas formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (2.1) según la invención tienen la fórmula general (2.1.1):



5

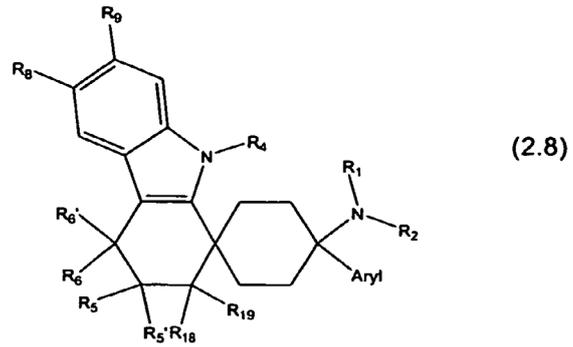
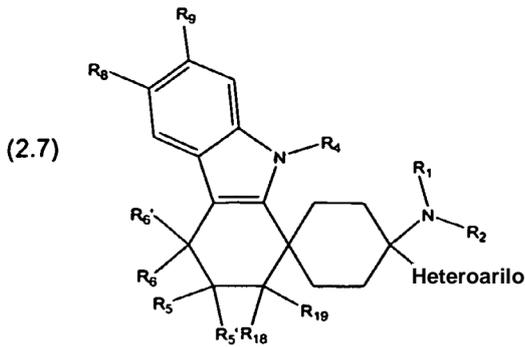
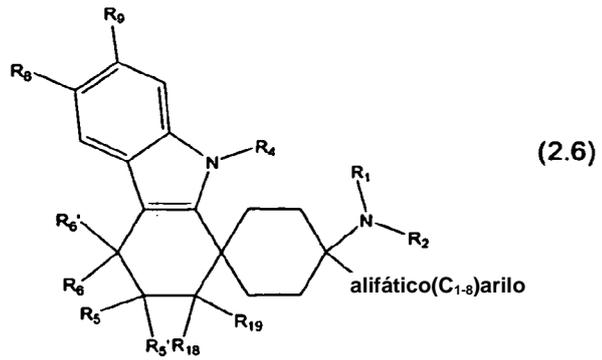
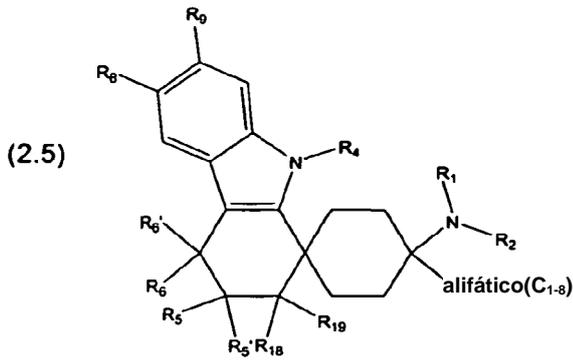
donde R_A y R_B se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -H, -alifático(C_{1-6}), -C(=O)-alifático(C_{1-6}), -C(=O)-cicloalifático(C_{3-8}), -C(=O)-alifático(C_{1-6})cicloalifático(C_{3-8}), -C(=O)-alifático(C_{1-6})arilo, -C(=O)-alifático(C_{1-6})heteroarilo, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-NHalifático(C_{1-6}), -C(=O)-NHcicloalifático(C_{3-8}), -C(=O)-NHalifático(C_{1-6})cicloalifático(C_{3-8}), -C(=O)-NHalifático(C_{1-6})arilo, -C(=O)-NHalifático(C_{1-6})heteroarilo, -C(=O)-NH-arilo, -C(=O)-NH-heteroarilo, -C(=O)-N(alifático(C_{1-6}))₂, -C(=O)-N-cicloalifático(C_{3-8})₂, -C(=O)-N(alifático(C_{1-6})cicloalifático(C_{3-8}))₂, -C(=O)-N(alifático(C_{1-6})arilo)₂, -C(=O)-N(alifático(C_{1-6})heteroarilo)₂, -C(=O)-N(arilo)₂, -C(=O)-N(heteroarilo)₂, -C(=O)-Oalifático(C_{1-6}), -C(=O)-Ocicloalifático(C_{3-8}), -C(=O)-Oalifático(C_{1-6})cicloalifático(C_{3-8}), -C(=O)-Oalifático(C_{1-6})arilo, -C(=O)-Oalifático(C_{1-6})heteroarilo, -C(=O)-O-arilo y -C(=O)-O-heteroarilo. Preferentemente, R_A es -H y R_B es diferente de -H.

15 A continuación se muestran algunos representantes especialmente preferentes de los compuestos de fórmula general (2.1.1):

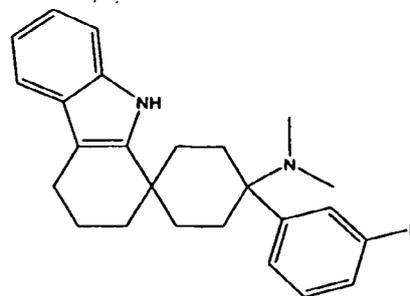
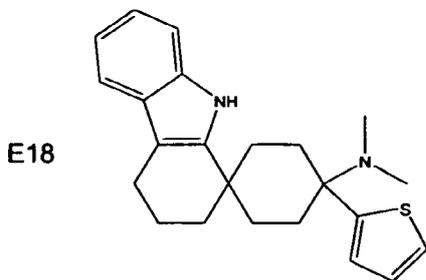
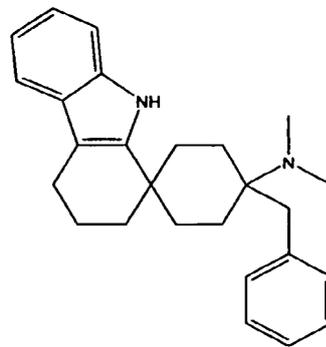
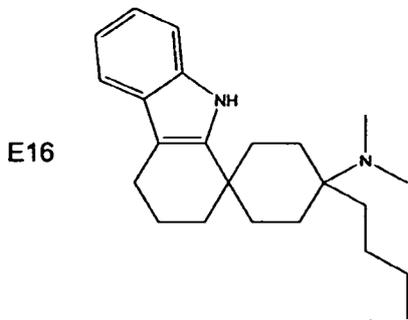


5

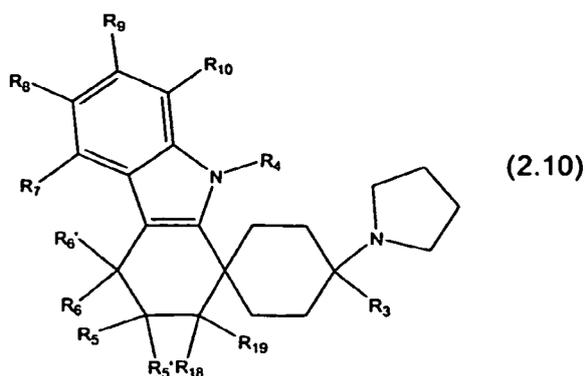
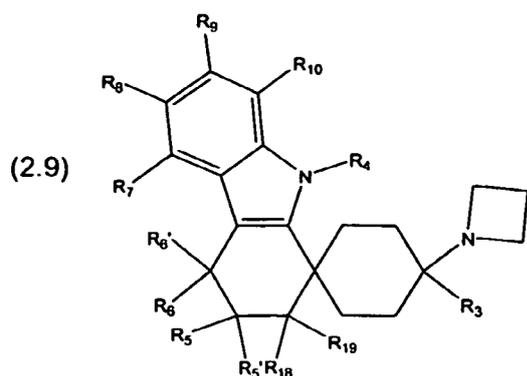
Otras formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (2) tienen la fórmula general (2.5), (2.6), (2.7) o (2.8):



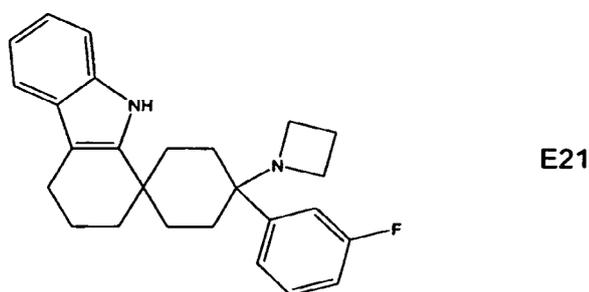
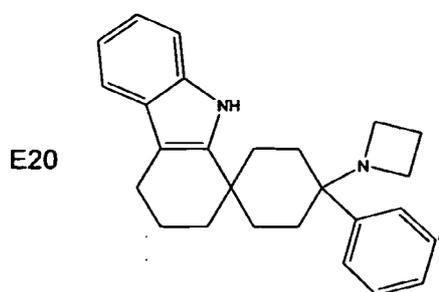
A continuación se muestran algunos representantes preferentes de los compuestos de fórmulas generales (2.5), (2.6), (2.7) o (2.8):



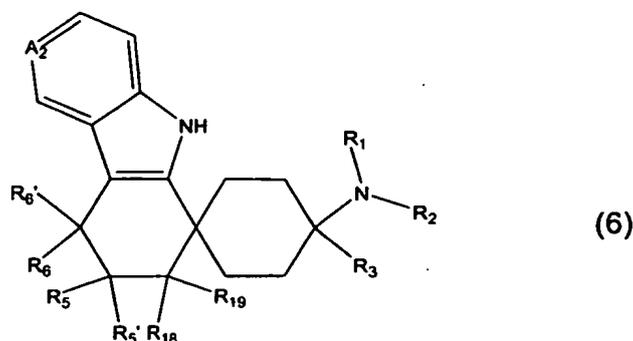
Otras formas de realización preferentes de los compuestos de fórmulas generales (2) tienen la fórmula general (2.9) o (2.10):



A continuación se muestran algunos representantes preferentes de los compuestos de fórmulas generales (2.9) o (2.10):



De acuerdo con la invención son especialmente preferentes los compuestos de fórmula general (6)



5

donde

A₂ significa -N= o -CR₆=;

10 R₀ representa, independientemente en cada caso, -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 representa -CH₃;

R₂ representa -H o -CH₃;

o R₁ y R₂ juntos representan -(CH₂)₃₋₄;

R₃ representa -alifático(C₁₋₆), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₆)arilo o -alifático(C₁₋₆)heteroarilo;

15 R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, R₈, R₁₈ y R₁₉ representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)₂NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)-NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)-OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, =O o -R₀;

R₁₃ representa independientemente en cada caso -H o -R₀;

R₁₄ y R₁₅ representan, independientemente entre sí, -H o -R₀.

Son totalmente preferentes los compuestos de entre el grupo consistente en N,N,3,3-tetrametil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N-dimetil-3,4'-difetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N,4,4-tetrametil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N-dimetil-4'-fenil-2-

5 (fenilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(dimetilamino)-N-metoxi-N-metil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-2-carboxamida; N,N-dimetil-4'-fenil-2-(piperidin-1-ilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; (4'-(dimetilamino)-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-2-il)metanol; N4',N4'-dimetil-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydro-espiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3,4'-diamina; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)cinamamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)-2-fenilacetamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)benzo[b]tiopen-2-carboxamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)-3-fenilpropanoamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydro-espiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida;

10 N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)acetamida; 4'-butil-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-bencil-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N-dimetil-4'-(tiofen-2-il)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(acetidin-1-il)-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydro-espiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]; 4'-(acetidin-1-il)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano], 4'-(acetidin-1-il)-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]

15 (GRT15126H), N,N-dimetil-N-(4-butil-2',3',4',9'-tetrahidro-1H-espiro[ciclohexano-1,1'-carbazol]-4-il)amina, 4'-bencil-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina, 4'-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina, N,N-dimetil-4'-(tiofen-2-il)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina, (S)-N,N,3-trimetil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina o sus sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles.

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

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

30 Los compuestos de la invención presentan una afinidad por el receptor opioide μ o por el receptor ORL1 comparable a la de los compuestos dados a conocer como ejemplos de compuestos en el documento WO 2004/043967. Sin embargo, en comparación con éstos, muestran una mayor selectividad frente al receptor opioide kappa, que es responsable de efectos secundarios tales como disforia, sedación y diuresis. Por ello son particularmente adecuados para el desarrollo de medicamentos.

35 Además de al menos un compuesto de la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en *spray* o aerosoles. La selección de los materiales auxiliares, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir por vía oral, peroral, parenteral,

40 intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizadores. Los compuestos de la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados

45 adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de la invención de forma retardada. Los compuestos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

50 La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 0,5 mg/kg, de al menos un compuesto según la invención.

55 Para todas las formas de los medicamentos según la invención arriba indicadas es especialmente preferente que el medicamento, además de al menos un compuesto de la invención, también contenga otro principio activo, principalmente un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

En una forma preferente del medicamento, éste contiene un compuesto la invención en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro.

El receptor ORL1 ha sido identificado como principal en casos de dolor. En consecuencia, los compuestos de la invención se pueden utilizar para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

5 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un compuesto de la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

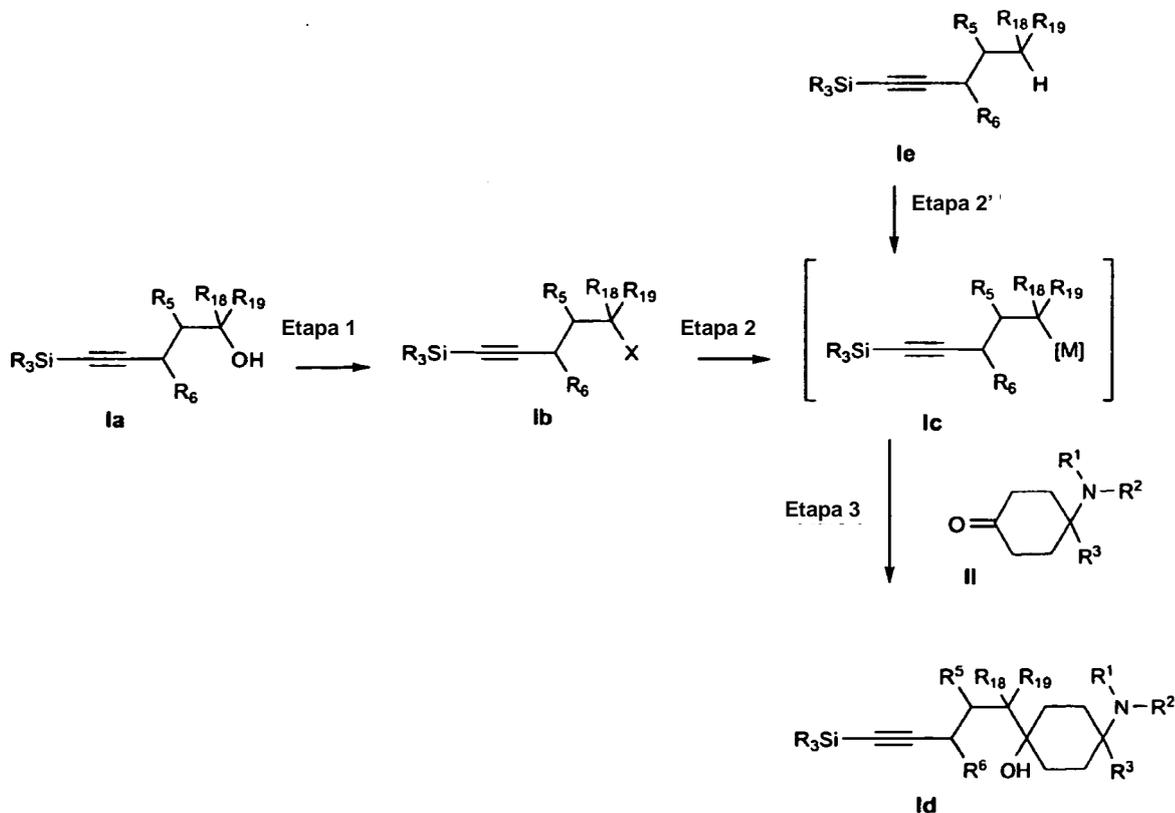
Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un compuesto de la invención para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.

En una de las utilizaciones arriba indicadas puede ser preferible que un compuesto utilizado se encuentre en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

20 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para el tratamiento, en especial en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o humano que requiera tratamiento contra el dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de un medicamento según la invención.

25 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de la invención tal como se indica en la siguiente descripción y los ejemplos.

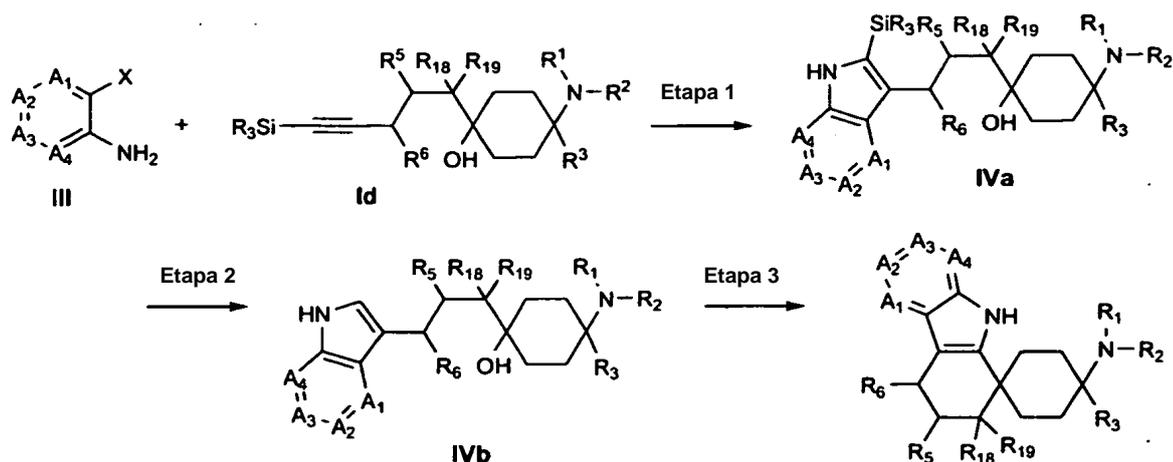
En una forma de realización preferente, la síntesis de los compuestos de la invención sigue el siguiente Esquema de síntesis general:



30 En la etapa 1, los alcoholes de fórmula general Ia se transforman en los haluros de fórmula general Ib ($X=Cl, Br, I$), bien después de una transformación en un grupo saliente (por ejemplo $-OSO_2Me$ $-OSO_2-p$ -tolueno, $-OTf$), bien directamente (en el sentido de la condensación redox de Mukaiyama). Dichos haluros se someten a intercambio halógeno-metal para

5 obtener los organilos de litio ([M]=Li) o los reactivos de Grignard ([M]=MgX) de tipo Ic correspondientes (etapa 2). Alternativamente, en la etapa 2' se preparan organilos de litio de tipo Ic a partir de los alquinos de fórmula general Ie (siendo R₁₈ o R₁₉=por ejemplo SO₂Ph, SPh, -CN, -C(=O)N(CH₃)OCH₃) mediante desprotonización con amidas de litio (por ejemplo LDA). En la etapa 3, los organilos metalizados de fórmula general Ic se someten a reacción, en el sentido de una adición 1,2 al grupo carbonilo, de las ciclohexanonas de fórmula general II, para obtener los elementos constituyentes correspondientes de tipo Id. Las síntesis de los derivados de ciclohexanona de fórmula general II se dan a conocer en la literatura (véase, por ejemplo, WO05066183, WO040043967, W00290317, US 4065573, Lednicer y col., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430).

10 En otra forma de realización preferente, la síntesis de los compuestos de la invención sigue el siguiente Esquema de síntesis general:



15 En la etapa 1, los compuestos de fórmula general III, en la que X representa un grupo halógeno o éster de ácido sulfónico, se someten a reacción, en el sentido de una síntesis indólica según Larock, añadiendo un catalizador de paladio, con los alquinos de fórmula general Id, para obtener los indoles de fórmula general IVa. Los compuestos de fórmula general III se pueden obtener comercialmente (véanse también ejemplos de síntesis en el documento WO2008009416). En la etapa 2, los compuestos de fórmula general IVa se desililan en presencia de fluoruro o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico y se someten a reacción para obtener los compuestos de fórmula general IVb. Los alcoholes de fórmula general IVb se someten a reacción añadiendo un ácido orgánico o su trimetilsilil éster o un ácido inorgánico, o añadiendo una sal de un metal de transición, para preparar los compuestos espirocíclicos de fórmula general 1.

20 En lo que respecta a otros detalles de la síntesis de los compuestos de la invención, en particular en relación con la síntesis de los elementos constituyentes de eductos apropiados, se remite además al contenido completo de los documentos WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903 y WO2008/009416. Los especialistas reconocerán que se pueden preparar los elementos constituyentes de eductos apropiados para la síntesis de los compuestos de la invención en analogía con los esquemas de síntesis y los ejemplos de realización dados a conocer en dichas publicaciones.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención más detalladamente, pero no han de ser interpretados como limitativos.

30 Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados. Todas las temperaturas están sin corregir. La indicación "éter" significa dietil éter, "EE" significa acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalentes" significa equivalentes de cantidades de sustancia, "p.f." punto de fusión o intervalo de fusión, "desc." descomposición, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" días, "% en volumen" por ciento en volumen, "% en masa" por ciento en masa, y "M" es una indicación de la concentración en mol/l.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt. Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo mediante placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezcla de los agentes eluyentes para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

40 Instrucciones de síntesis

a) Síntesis de elementos constituyentes - alquinos

Diyoduro de trifenilfosfina

Una suspensión de yodo (13,0 g, 51 mmol) y tolueno (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 20 minutos. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución de trifenilfosfina (14,0 g, 53 mmol) en dietil éter anhidro (100 ml). El sedimento amarillo precipitado se filtró y se lavó con dietil éter.

5 *Rendimiento:* 26,4 g (96%), sólido amarillo.

Punto de fusión: 140-145°C

Trietil-(5-yodopent-1-inil)silano

10 A una solución de diyoduro de trifenilfosfina (2,80 g, 5,4 mmol) e imidazol (1,04 g, 15,4 mmol) en acetonitrilo absoluto (30 ml) se añadió bajo argón una solución de 5-(trietilsilil)-4-pentin-1-ol (416 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo absoluto (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1).

Rendimiento: 450 mg (70%), aceite incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,51-0,57 (m, 6H); 0,92-0,97 (m, 9H); 1,90 (quint, 2H, J=6,8 Hz); 2,35 (t, 2H, J=6,8 Hz); 3,34 (t, 2H, J=6,8 Hz).

15 *4-dimetilamino-4-fenil-1-(5-trietilsilanilpent-4-inil)ciclohexanol*

En una solución de trietil-(5-yodopent-1-inil)silano (4,81 g, 15,6 mmol) en dietil éter anhidro (150 ml) se introdujo directamente mediante una cánula, a -75°C bajo argón, una solución 1,7M de terc-butil-litio (18,4 ml, 31,2 mmol) en pentano, manteniendo la temperatura interior entre -70°C y -75°C. Después de 2 horas de agitación a -75°C se añadió lentamente gota a gota una solución de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (3,39 g, 15,6 mmol; síntesis: véase WO 2008-009415 elemento constituyente de la cetona Ket-10) en dietil éter anhidro (150 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a -75°C y después la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml), se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

25 *Rendimiento:* 1,70 g (28%), aceite amarillo, un diastereoisómero.

Yoduro de trifenil-(5-trimetilsililpent-4-inil)fosfonio

Una solución de trietil-(5-yodopent-1-inil)silano (5,02 g, 16,3 mmol) y trifenilfosfina (3,94 g, 15 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se agitó durante 4 h bajo reflujo y a durante una noche a 50°C y, a continuación, se calentó de nuevo bajo reflujo durante 7 h. Acto seguido, la solución de reacción se concentró en vacío y los cristales amarillentos formados se mezclaron y agitaron con dietil éter (50 ml). El dietil éter se concentró de nuevo en vacío y los cristales se mezclaron con acetato de etilo (50 ml). Después de 24 h de reposo en el refrigerador, los cristales se aspiraron, se lavaron con acetato de etilo frío (50 ml) y se secaron en el desecador mediante pentóxido de fósforo.

30 *Rendimiento:* 5,51 g (70%), sólido blanco.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,51 (q, J=7,8, 6H); 0,88 (t, J=7,9, 9H); 1,71 (t, J=7,4, 2H); 2,48-2,55 (m, 2H); 3,52-3,62 (m, 2H); 7,68 (m, 15H).

Ejemplos

Ejemplo nº 1 y ejemplo nº 2

Etapa 1:

40 *4-dimetilamino-4-fenil-1-[3-(2-trietilsilanil-1H-indol-3-il)propil]ciclohexanol*

Una mezcla de 4-dimetilamino-4-fenil-1-(5-trietilsilanilpent-4-inil)ciclohexanol (504 mg, 1,26 mmol), yodoanilina (331 mg, 1,51 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)-paladio (II) (PEPPSI, 171 mg, 0,25 mmol) y carbonato de sodio (668 mg, 6,3 mmol) se sometió a evacuación durante 30 min (bomba de aceite). A continuación se lavó con argón y, a través de un tubo de Schlenk, se añadió por inyección N,N-dimetilformamida absoluta (5 ml, previamente lavada con argón durante 1 h). La mezcla se agitó durante 18 h a 100°C, con lo que adquirió un color marrón oscuro. Después, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se recogió varias veces en tolueno (3 x 10 ml), concentrándose de nuevo en cada caso, y se distribuyó entre agua y acetato de etilo (20 ml en cada caso), se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución 1M de tiosulfato de sodio (30 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (750 mg) se purificó mediante

cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con cloroformo/metanol (97:3). Las fracciones mixtas obtenidas (489 mg) se purificaron de nuevo mediante MPLC [LiChro-prep Si60 (15-25 μ m), 130 g, 46 x 2,6 cm], también con cloroformo/metanol (97:3).

Rendimiento: 406 mg (66%)

5 *Punto de fusión:* 79-83°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,87-0,92 (m, 6H); 0,93-0,98 (m, 9H); 1,25-1,32 (m, 2H); 1,45-1,52 (m, 2H); 1,57-1,70 (m, 4H); 1,76-1,84 (m, 2H); 1,89 (s, 6H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,73 (t, 2H, J=7,7 Hz); 3,80 (s, 1 H); 6,94 (t, 1 H; J=7,0 Hz); 7,05 (t, 1 H; J=7,0 Hz); 7,19-7,24 (m, 1 H); 7,30-7,34 (m, 4H); 7,36 (d, 1H; J=8,2 Hz); 7,50 (d, 1 H, J=8,0 Hz); 10,35 (s, 1H).

10 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,3 (3C); 7,4 (3C); 25,8; 26,4; 28,4 (2C); 32,5 (2C); 37,7 (2C); 42,9; 58,8; 68,7; 109,3; 111,2; 117,8; 118,4; 121,1; 125,3; 126,0; 126,7 (2C); 127,2 (2C); 128,2; 129,7; 138,9.

Etapa 2:

4-dimetilamino-1-[3-(1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol

15 Una solución de 4-dimetilamino-4-fenil-1-[3-(2-trietilsilanil-1H indol-3-il)propil]ciclohexanol (852 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,66 g, 5,3 mmol), se agitó durante 6 h bajo reflujo y a continuación durante un fin de semana a 50°C, después se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Se obtuvieron 80 mg del compuesto indicado en el título, que se agitaron durante una noche con ciclohexano (20 ml). Además, se obtuvieron 406 mg del compuesto buscado, que contenía cantidades aún mayores de impurezas. Esta mezcla se purificó de nuevo mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm), utilizándose en primer lugar ciclohexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente. Todas las fracciones que contenían el compuesto buscado se trataron con ciclohexano tal como se describe más arriba.

Rendimiento: 241 mg (36%), sólido amarillento.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,36-1,48 (m, 2H); 1,63-1,71 (m, 2H); 1,76-1,90 (m, 5H); 1,95-2,01 (m, 2H); 2,03 (s, 6H); 2,13-2,26 (m, 2H); 2,80 (t, 2H, J=7,23 Hz); 7,01 (s, 1 H); 7,31 (t, 1 H, J=7,3 Hz); 7,19 (t, 1 H, J=7,4 Hz); 7,26 (s, 2H); 7,31-7,39 (m, 4H); 7,62 (d, 1 H; J=7,8 Hz); 7,95 (ancho s, 1 H).

Etapa 3:

N,N-dimetil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahidroespiro(carbazol-1,1'-ciclohexano)-4'-amina (ejemplo n° 1, diastereoisómero polar, y ejemplo n° 2 diastereoisómero apolar)

30 A una suspensión de 4-dimetilamino-1-[3-(1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol (320 mg, 0,85 mmol) en diclorometano absoluto (20 ml) se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (755 mg, 617 μ l, 3,4 mmol), con lo que se formó una solución de color marrón claro, que se agitó durante 14 días a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con una disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 10 ml), agua y una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml en cada caso), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo (270 mg) se mezcló con metanol (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, con lo que se formó un sólido de color claro, que se filtró y se lavó con un poco de metanol (2 ml).

Rendimiento: 102 mg (33%), sólido de color claro.

La mezcla de diastereoisómeros obtenida se separó mediante HPLC preparatoria [columna: Gemini 5 μ C18, 250 x 4,6 mm; eluyente: CH₃CN:H₂O:DEA=750:250:1; 1 ml/min].

Ejemplo n° 1 (diastereoisómero polar): tiempo de retención: 10,65 min, MH⁺: 359,3.

40 *Rendimiento:* 37 mg

Ejemplo n° 2 (diastereoisómero apolar): tiempo de retención: 18,05 min, MH⁺: 359,3.

Rendimiento: 56 mg

Ejemplo n° 3 y ejemplo n° 4

Etapa 1:

45 *4-dimetilamino-1-[3-(5-fluor-2-trietilsilanil-1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol*

Una mezcla de 4-dimetilamino-4-fenil-1-(5-trietilsilanil-pent-4-inil)ciclohexanol (525 mg, 1,31 mmol), 4-fluor-2-yodoanilina (374 mg, 1,58 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 178 mg, 0,26 mmol) y carbonato de sodio (694 mg, 6,6 mmol) se sometió a evacuación durante 30 min (bomba de aceite). A

5 continuación se lavó con argón y, a través de un tubo de Schlenk, se añadió por inyección N,N-dimetilformamida absoluta (5 ml, previamente lavada con argón durante 1 h). La mezcla se agitó durante 18 h a 100°C, con lo que adquirió un color marrón oscuro. Después, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se recogió varias veces en tolueno (3 x 10 ml), concentrándolo de nuevo en cada caso, y se distribuyó entre agua y acetato de etilo (20 ml en cada caso), separándose las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución 1M de tiosulfato de sodio (30 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (1,10 g) se purificó mediante cromatografía flash (50 g, 20 x 3,0 cm) con cloroformo/metanol (97:3).

Rendimiento: 379 mg (57%)

10 *Punto de fusión:* 48-50°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,83-0,99 (m, 15H); 1,23-1,34 (m, 2H); 1,43-1,52 (m, 2H); 1,55-1,64 (m, 6H); 1,72-1,85 (m, 2H); 1,89 (s, 6H); 2,69 (t, 2H, J=7,5 Hz); 3,84 (s, 1 H); 6,89 (dt, 1H, J=2,5, 9,3 Hz); 7,22 (dd, 2H, J=2,5, 10,1 Hz); 7,29-7,36 (m, 5H); 10,48 (s, 1 H).

15 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,2 (3C); 7,3 (3C); 25,6; 26,3; 28,4 (2C); 32,5 (2C); 37,7 (2C); 42,7; 58,8; 68,7; 102,7 (d, J=22 Hz); 109,2 (d, J=27 Hz); 112,0; 125,3; 126,0; 126,7 (2C); 127,2 (2C); 128,2 (d, J=9, Hz); 132,5; 135,6; 139,1; 156,4 (d, J=230 Hz).

Etapa 2:

4-dimetilamino-1-[3-(5-fluor-1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol

20 Una solución de 4-dimetilamino-1-[3-(5-fluor-2-trietilsilanil-1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol (350 mg, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilamonio (868 mg, 2,8 mmol), se agitó durante 6 h bajo reflujo y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

Rendimiento: 217 mg (80%), sólido de color beige claro.

25 *Punto de fusión:* 199-200°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,31 (d, 2H, J=13,2 Hz); 1,44-1,48 (m, 2H); 1,61 (t, 2H, J=10,9 Hz); 1,67-1,74 (m, 2H); 1,80 (d, 2H; J=12,7 Hz); 1,90 (s, 6H); 2,18 (d, 2H, J=13,3 Hz); 2,64 (t, 2H, J=7,4 Hz); 3,81 (s, 1 H); 6,89 (dt, 1H; J=2,5, 9,2 Hz); 7,18 (d, 1 H, J=2,2); 7,23 (dd, 2H, J=2,5, 10,1 Hz); 7,30 (d, 1 H, J=4,6 Hz); 7,32-7,36 (m, 4H); 10,82 (s, 1 H).

30 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,6 25,2; 28,5 (2C); 32,6 (2C); 37,7 (2C); 42,4; 58,8; 68,8; 102,9 (d, J=23 Hz); 108,7 (d, J=26 Hz); 112,1 (d, J=9 Hz); 115,2; 124,2; 126,0; 126,7 (2C); 127,2 (2C); 127,4 (d, J=9 Hz); 132,9; 139,1; 156,5 (d, J=229 Hz).

Etapa 3:

6-fluor-N,N-dimetil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina (ejemplo nº 3, diastereoisómero polar y ejemplo nº 4, diastereoisómero apolar)

35 A una suspensión de 4-dimetilamino-1-[3-(5-fluor-1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol (365 mg, 0,92 mmol) en diclorometano absoluto (50 ml) se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (822 mg, 671 µl, 3,70 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 días a temperatura ambiente. Entonces, la solución de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con una disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 10 ml), con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml en cada caso). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo (249 mg) se mezcló con metanol (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana, formándose un sólido de color claro, que se filtró y se lavó con un poco de metanol (2 ml).

40 *Rendimiento:* 74 mg (21%), sólido de color claro.

La mezcla de diastereoisómeros obtenida se separó mediante HPLC preparatoria [columna: Gemini 5µ C18, 250 x 4,6 mm; eluyente: CH₃CN:H₂O=750:250; 1 ml/min].

45 Ejemplo nº 3 (diastereoisómero polar): tiempo de retención: 10,91 min, MH⁺: 377,0.

Rendimiento: 8 mg

Ejemplo nº 4 (diastereoisómero apolar): tiempo de retención: 17,51 min, MH⁺: 377,3.

Rendimiento: 50 mg

Ejemplo nº 5

Etapa 1:

4-dimetilamino-4-fenil-1-[3-(2-trietilsilanil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)propil]-ciclohexanol

Una suspensión de 4-dimetilamino-4-fenil-1-(5-trietilsilanilpent-4-inil)ciclohexanol (741 mg, 1,85 mmol), 4-amino-3-yodopiridina (488 mg, 2,22 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazo-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 251 mg, 0,37 mmol) y carbonato de sodio (980 mg, 9,25 mmol) en *N,N*-dimetilformamida libre de oxígeno (10 ml) se agitó durante 20 h a 100°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se recogió repetidas veces en tolueno (10 ml) y en cada caso se concentró de nuevo en vacío. Este residuo se recogió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y con una disolución de tiosulfato de sodio (2 x 25 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1).

Rendimiento: 450 mg (44%), espuma amarilla.*Punto de fusión:* 89-102°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,86-0,99 (m, 15H); 1,23-1,34 (m, 2H); 1,45-1,87 (m, 7H); 1,92 (s, 6H); 2,08-2,25 (m, 2H); 2,79 (t, 2H, J=7,4 Hz); 3,87 (s, 1 H); 7,18-7,28 (m, 1H); 7,34 (d, 6H, J=4,0 Hz); 8,11 (d, 1 H, J=5,8 Hz); 8,84 (s, 1 H); 10,86 (s, 1 H).

Etapa 2:

4-dimetilamino-4-fenil-1-[3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)propil]ciclohexanol

Una solución de 4-dimetilamino-4-fenil-1-[3-(2-trietilsilanil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)propil]ciclohexanol (410 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,05 g, 3,32 mmol) y la mezcla se hirvió durante 6 h bajo reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (2:1). El producto se recogió con diclorometano (40 ml) y la solución se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 198 mg (63%), espuma amarilla.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,21-1,36 (m, 2H); 1,42-1,50 (m, 2H); 1,54-1,68 (m, 2H); 1,71-1,80 (m, 2H); 1,94 (s, 6H); 2,10-2,24 (m, 2H); 2,74 (t, 2H, J=7,3 Hz); 3,87 (s, 1 H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,32-7,40 (m, 6H); 8,14 (d, 1 H, J=5,8 Hz); 8,85 (s, 1 H); 11,25 (s, 1H).

Etapa 3:

N,N-dimetil-4-fenil-5',7',8',9'-tetrahydroespiro[ciclohexano-1,6'-pirido[4,3-b]indol]-4-amina (ejemplo nº 5, un diastereoisómero)

A una solución de 4-dimetilamino-4-fenil-1-[3-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)propil]-ciclohexanol (172 mg, 0,39 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (409 mg, 334 µl, 1,84 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 días a temperatura ambiente. Entonces, la solución de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), luego se lavó primero con una disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 10 ml) y después con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml en cada caso), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo (131 mg) se mezcló con metanol (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró en vacío.

Rendimiento: 125 mg, aceite marrón.El producto crudo obtenido se separó mediante HPLC preparatoria [columna: Gemini 5µ C18 110A, 250 x 21,2 mm; eluyente: CH₃CN:H₂O:DEA=40:60:0,1; 15 ml/min].Ejemplo nº 5 (un diastereoisómero): tiempo de retención: 9,96 min, MH⁺: 360,2.*Rendimiento:* 17 mg**Ejemplo nº 6**

Etapa 1

4-acetidin-1-il-4-fenil-1-(5-trietilsililpent-4-inil)ciclohexanol

En un equipo desgasificado, a una solución de trietil-(5-yodopent-1-inil)silano (5,26 g, 17,1 mmol) en dietil éter absoluto (150 ml) se añadió lentamente gota a gota, a una temperatura interior de -70°C a -75°C y bajo argón, una solución 1,7M de terc-butil-litio en pentano (20,1 ml, 34,1 mmol). Después de 120 minutos se añadió lentamente gota a gota a dicha

- temperatura una solución de 4-acetidin-1-il-4-fenilciclohexano (3,92 g, 17,1 mmol) en dietil éter absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó posteriormente durante 30 minutos. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mezcló con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo (6,86 g) se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (2:1).

Rendimiento: 3,50 g (50%), aceite incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,55 (q, 6H; J=7,8 Hz); 0,96 (t, 9H, J=7,9 Hz); 1,24-1,92 (m, 14H); 2,19-2,26 (m, 2H); 2,83 (t, 4H, J=6,8 Hz); 3,85 (s, 1 H); 7,24-7,42 (m, 5H).

- 10 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 4,0; 7,3; 19,7; 22,3; 29,9; 32,7; 41,2; 46,0; 57,4; 68,6; 80,9; 109,5; 126,2; 126,8; 127,5; 139,7.

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=412,4, R_t 3,3 min.

Etapa 2:

4-(acetidin-1-il)-4-fenil-1-[3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil]ciclohexanol

- 15 Una mezcla de 4-acetidin-1-il-4-fenil-1-(5-trietilsililpent-4-inil)ciclohexanol (1,20 g, 2,91 mmol), 2-yodoanilina (766 mg, 3,50 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 198 mg, 0,29 mmol) y carbonato de sodio (1,54 g, 14,6 mmol) se sometió a evacuación durante 30 min (bomba de aceite). A continuación se lavó con argón y, a través de un tubo de Schlenk, se añadió por inyección *N,N*-dimetilformamida absoluta (5 ml, previamente lavada con argón durante 1 h). La carga se agitó durante 18 h a 100°C, con lo que la solución adquirió un color marrón oscuro. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se mezcló varias veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrándolo de nuevo en cada caso. El residuo se distribuyó entre agua y acetato de etilo (100 ml en cada caso), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución 1M de tiosulfato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml en cada caso), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo (1,59 g) se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con diclorometano/metanol (95:5).

- 25 *Rendimiento:* 1,46 g (54%), espuma sólida de color beige.

Punto de fusión: 50-52°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,88-0,92 (m, 6H); 0,94-0,99 (m, 9H); 1,25-1,30 (m, 2H); 1,47-1,52 (m, 2H); 1,57-1,71 (m, 10H); 1,80-1,90 (m, 2H); 2,71-2,76 (m, 2H); 2,78-2,85 (m, 2H); 3,76 (s, 1H); 6,95 (ddd, 1 H, J=1,0, 7,0, 7,9 Hz); 7,05 (ddd, 1 H, J=1,1; 6,9, 8,1 Hz); 7,24-7,28 (m, 2H); 7,29-7,34 (m, 2H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,51 (d, 1H, J=7,7 Hz); 10,36 (s, 1 H).

- 30 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,2; 7,4; 15,5; 25,8; 26,4; 26,8; 32,5; 46,0; 57,3; 68,7; 111,2; 117,8; 118,4; 121,1; 125,3; 126,2; 126,8; 127,4; 128,2; 129,8; 138,9.

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=504,4, R_t 3,2 min.

Etapa 3:

4-acetidin-1-il-1-[3-(1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol

- 35 Una solución de 4-(acetidin-1-il)-4-fenil-1-[3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil]ciclohexanol (740 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1,86 g, 5,9 mmol) y la mezcla se agitó primero durante 6 h bajo reflujo y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

- 40 *Rendimiento:* 389 mg (66%), sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 176-180°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,26-1,34 (m, 2H); 1,46-1,50 (m, 2H); 1,57-1,77 (m, 8H); 1,81-1,89 (m, 2H); 2,68 (t, 2H, J=7,4 Hz); 2,80-2,88 (m, 4H); 3,76 (s, 1 H); 6,97 (t, 1H; J=7,4 Hz); 7,05 (t, 1 H, J=7,2 Hz); 7,10 (d, 1H, J=2,1 Hz); 7,26 (t, 1H, J=7,0 Hz); 7,33 (d, 3H, J=8,0 Hz); 7,39 (t, 2H, J=7,5 Hz); 7,51 (d, 1 H, J=7,8 Hz); 10,71 (s, 1 H).

- 45 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 15,6; 23,7; 25,4; 26,9; 32,7; 42,5; 46,0; 57,3; 68,7; 111,2; 114,9; 117,9; 118,3; 120,6; 122,0; 126,2; 126,8; 127,2; 127,5; 136,2; 139,9.

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=289,3, R_t 2,0 min.

Etapa 4:

2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato de 4'-(acetidin-1-il)-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahidroespiro(carbazol-1,1'-ciclohexano]
(ejemplo nº 6, un diastereoisómero)

5 A una solución de 4-acetidin-1-il-1-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol (337 mg, 0,87 mmol) en diclorometano absoluto (50 ml) se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (771 mg, 629 µl, 3,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se lavó sucesivamente con una disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 30 ml), agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml en cada caso), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo (304 mg) se mezcló con metanol (50 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente, formándose un sólido de color claro. El disolvente se retiró por decantación, el filtrado se concentró en vacío y el residuo se mezcló repetidas veces con metanol (3 x 20 ml),
10 decantándose en cada caso. Las cargas insolubles en metanol se secaron en vacío. Para la purificación, el producto se precipitó en forma de citrato con ácido cítrico.

Ejemplo nº 6

Rendimiento: 100 mg, espuma de color beige.

LC-MS: m/z : $[M+H]^+$ =371,3, R_t =4,1 min.

15 Ejemplo nº 7 y ejemplo nº 8

Etapa 1:

1-butil-N,N-dimetil-4-(5-trietilsilil)pent-4-iniliden)ciclohexanoamina

20 En un equipo desgasificado, a una suspensión de yoduro de trifenil-(5-trimetilsililpent-4-inil)fosfonio (4,40 g, 7,7 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (200 ml) se añadió lentamente gota a gota, a una temperatura de -78°C y bajo argón, una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexano (3,1 ml, 7,7 mmol). Después de 30 minutos de agitación a -40°C, la mezcla se enfrió de nuevo a -78°C, a dicha temperatura se añadió lentamente gota a gota una solución de 4-butil-4-(dimetilamino)ciclohexanona (2,20 g, 10,1 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y la mezcla se agitó posteriormente durante 30 minutos. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mezcló con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml). A continuación, el pH (7) se ajustó a 9-10 con una disolución 4N de hidróxido de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo (5,40 g) se purificó mediante cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (1:1).
25

Rendimiento: 1,83 g (66%), aceite amarillo claro.

30 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 0,52 (q, $J=7,8$ Hz, 6H); 0,87 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 0,93 (t, $J=7,8$ Hz, 9H); 1,04-1,40 (m, 12H); 1,60-1,70 (m, 2H); 2,07-2,14 (m, 2H); 2,16 (s, 6H); 2,19-2,29 (m, 2H); 5,07 (t, $J=6,9$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): 4,0; 7,3; 14,0; 22,9; 23,0; 23,2; 25,7; 25,9; 30,2; 31,2; 32,3; 32,8; 37,0; 56,1; 81,5; 109,5; 119,2; 139,7.

LC-MS: m/z : $[M+1]^+$ =362,4, R_t 3,8 min.

35 Etapa 2:

*1-butil-N,N-dimetil-4-[3-(2-(trietilsilil)-1*H*-indol-3-il)propiliden]ciclohexanoamina*

Una mezcla de 1-butil-N,N-dimetil-4-(5-trietilsilil)pent-4-iniliden)ciclohexanoamina (1,80 g, 5,0 mmol), 2-yodoanilina (1,31 g, 6,0 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 340 mg, 0,5 mmol) y carbonato de sodio (2,65 g, 25 mmol) se sometió a evacuación durante 30 min (bomba de aceite). A continuación se lavó con argón y, a través de un tubo de Schlenk, se añadió por inyección *N,N*-dimetilformamida absoluta (5 ml, previamente lavada con argón durante 1 h). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100°C, adquiriendo la solución un color marrón oscuro. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se mezcló varias veces con tolueno (3 x 50 ml), concentrándolo de nuevo en cada caso. El residuo se distribuyó entre agua y acetato de etilo (100 ml en cada caso), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución 1M de tiosulfato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml en cada caso), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (2,33 g) se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con diclorometano/metanol (95:5).
40
45

Rendimiento: 1,27 g (56%), aceite viscoso marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,85-0,95 (m, 18H); 1,03-1,17 (m, 4H); 1,19-1,35 (m, 4H); 1,44-1,65 (m, 2H); 1,77-1,95 (m, 2H); 1,98-2,09 (m, 2H); 2,16 (m, 6H); 2,22-2,30 (m, 2H); 2,73-2,78 (m, 2H); 5,18 (br s, 1 H); 6,95 (ddd, J=7,9, 7,0, 1,0 Hz, 1 H); 7,04 (ddd, J=8,1, 6,9; 1,1 Hz, 1 H); 7,35 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,49 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 10,38 (s, 1 H).

5 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,3; 7,3; 13,9; 22,9; 23,1; 25,7; 26,4; 29,5; 30,1; 31,2; 32,1; 37,0; 54,8; 111,2; 117,8; 118,4; 121,1; 124,3; 128,1; 130,0; 139,0.

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=453,4, R_t 4,0 min.

Etapas 3:

4-[3-(1H-indol-3-il)propiliden]-1-butyl-N,N-dimetilciclohexanoamina

10 Una solución de 1-butyl-N,N-dimetil-4-[3-(2-(trietilsilil)-1 H-indol-3-il)propiliden]-ciclohexanoamina (1,20 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilamonio (3,34 g, 10,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 h bajo reflujo y después durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con diclorometano/metanol (9:1). Se obtuvieron 517 mg del compuesto buscado, pero que se encontraban en forma de sal (probablemente clorhidrato). Ésta se recogió en una disolución saturada de carbonato de potasio (50 ml) y la solución se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío, obteniéndose 457 mg del compuesto puro buscado. Además se obtuvieron 379 mg del compuesto buscado que todavía estaban contaminados con una sal de tetrabutilamonio. Sin embargo, una nueva purificación mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con diclorometano/metanol (9:1) sólo dio como resultado otros 32 mg del compuesto puro buscado.

20 Rendimiento: 489 mg (54%), aceite viscoso marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,87 (t, J=7,2 Hz, 3H); 1,00-1,15 (m, 2H); 1,18-1,31 (m, 6H); 1,48-1,64 (m, 2H); 1,82-1,89 (m, 1H); 1,99-2,10 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,18-2,27 (m, 1 H); 2,29-2,37 (m, 2H); 2,69 (t, J=7,4 Hz, 2H); 5,14 (t, J=6,8 Hz, 1 H); 6,95 (t, J=7,4 Hz, 1 H); 7,04 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,08 (s, 1 H); 7,31 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,49 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 10,70 (s, 1 H).

25 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14,0; 22,9; 23,2; 25,3; 25,8; 27,7; 30,2; 31,2; 32,0; 32,8; 37,0; 56,1; 111,2; 114,3; 117,9; 118,2; 120,6; 120,8; 122,1; 127,2; 136,2; 138,5.

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=339,3, R_t 3,1 min.

Etapas 4:

30 *N,N-dimetil-N-(4-butyl-2',3',4',9'-tetrahidro-1H-espiro[ciclohexano-1,1'-carbazol]-4-il)amina* (ejemplo nº 7, diastereoisómero polar y ejemplo nº 8, diastereoisómero apolar)

35 A una solución de 4-[3-(1H-indol-3-il)propiliden]-1-butyl-N,N-dimetil-ciclohexanoamina (289 mg, 0,85 mmol) en tolueno absoluto (10 ml) se añadió ácido p-toluensulfónico (323 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h a 100°C. A continuación, la solución de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó sucesivamente con una disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 30 ml), con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml en cada caso), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo (272 mg) se mezcló con metanol (100 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente, formándose muy poco sedimento (sólido de color claro). El espectro ¹H-NMR y los datos de LC-MS mostraron que se trataba de dos isómeros, desprendiéndose del espectro ¹H-NMR que éstos se encontraban en una proporción de aproximadamente 1:1 y que había presente una cantidad muy pequeña de subproductos olefínicos. La solución de reacción se concentró en vacío (259 mg, 90%). La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante HPLC preparatoria.

Ejemplo nº 7: diastereoisómero polar (61 mg, 21%)

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=339,3, R_t 4,4 min.

Ejemplo nº 8: diastereoisómero homopolar (86 mg, 30%)

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=339,3, R_t 4,7 min.

45 **Ejemplo nº 9 y ejemplo nº 10**

Etapas 1:

4-bencil-4-dimetilamino-1-(5-(trietilsilil)pent-4-inil)ciclohexanol

5 En una solución de trietil-(5-yodopent-1-inil)silano (6,10 g, 19,8 mmol) en dietil éter anhidro (150 ml) introducida en un equipo desgasificado se inyectó directamente mediante una cánula, a -75°C bajo argón, una solución 1,7M de terc-butillitio (23,3 ml, 39,6 mmol) en pentano, manteniendo la temperatura interior entre -70°C y -75°C. Después de 120 minutos de agitación se añadió lentamente gota a gota una solución de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (4,58 g, 19,8 mmol) en dietil éter anhidro (150 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos y después la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimiento: 3,90 g (48%), aceite amarillo (contiene aproximadamente un 25% de 4-bencil-1-terc-butil-4-dimetilaminociclohexanol)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,47-0,55 (m, 6H); 0,93 (t, 9H, J=7,9 Hz); 1,10-1,14 (m, 2H); 1,28-1,33 (m, 2H); 1,37-1,52 (m, 8H); 2,15 (t, 2H, J=6,8 Hz); 2,22 (s, 6H); 2,54-2,56 (m, 2H); 3,45 (s, 1 H); 7,11-7,18 (m, 3H); 7,22-7,27 (m, 2H).

15 Se trata de un diastereoisómero homogéneo.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺=414,4, R_t=3,3 min.

Etapa 2:

4-bencil-4-dimetilamino-1-[3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil]ciclohexanol

20 Una mezcla de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(5-trietilsilil)pent-4-inil)ciclohexanol (900 mg, 1,64 mmol), 2-yodoanilina (431 mg, 1,97 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 109 mg, 0,16 mmol) y carbonato de sodio (869 mg, 8,20 mmol) se desgasificó, se mezcló bajo argón con *N,N*-dimetilformamida libre de oxígeno (10 ml) y se agitó durante 18 h a 100°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se recogió repetidas veces en tolueno (10 ml), concentrándolo de nuevo en vacío en cada caso. Este residuo se distribuyó entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml), la fase orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y con una disolución de tiosulfato de sodio (2 x 15 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con diclorometano/metanol (95:5).

Rendimiento: 707 mg (85%), aceite marrón.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,83-0,88 (m, 6H); 0,90-0,95 (m, 9H); 1,07-1,11 (m, 2H); 1,30-1,49 (m, 8H); 1,50-1,60 (m, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,54 (s, 2H); 2,66 (t, 2H, J=7,9 Hz); 3,38 (s, 1H); 6,92 (ddd, 1H, J=1,0, 7,0, 7,9 Hz); 7,03 (ddd, 1H, J=1,1, 6,9, 8,1 Hz); 7,10-7,16 (m, 3H); 7,23 (t, 2H, J=7,3 Hz); 7,34 (d, 1H, J=8,1 Hz); 7,45 (d, 1H, J=8,0 Hz); 10,33 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,8; 7,8; 26,4; 26,9; 27,7; 31,7; 36,7; 37,2; 44,9; 57,9; 69,3; 111,9; 118,5; 118,8; 121,7; 125,8; 126,0; 128,2; 128,7; 130,4; 131,1; 139,4; 139,7.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺=505,5, R_t=3,4 min.

Etapa 3:

35 *1-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexanol*

40 Una solución de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil]ciclohexanol (2,50 g, 4,95 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilamonio (6,25 g, 19,8 mmol) y la mezcla se hirvió durante 7 h bajo reflujo y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Dado que la reacción todavía no se había completado, la mezcla de reacción se hirvió durante otras 7 h bajo reflujo y después se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con diclorometano/metanol (95:5 + 1% amoníaco acuoso conc.).

Rendimiento: 1,32 g (68%), sólido blanco.

Punto de fusión: 202-215°C

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,12 (d, 2H, J=10,0 Hz); 1,27-1,33 (m, 2H); 1,37-1,51 (m, 6H); 1,55-1,67 (m, 2H); 2,20 (s, 6H); 2,54 (s, 2H); 2,60 (t, 2H, J=7,4 Hz); 3,39 (s, 1 H); 6,90-6,96 (m, 1H); 7,00-7,06 (m, 2H); 7,09-7,18 (m, 3H); 7,20-7,27 (m, 2H); 7,30 (d, 1H, J=8,0 Hz); 7,46 (dd, 1H, J=0,5, 7,8 Hz); 10,69 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,8; 25,4; 27,2; 31,5; 36,1; 36,7; 44,3; 57,2; 68,4; 111,2; 114,9; 117,9; 118,3; 120,6; 122,0; 125,3; 127,2; 127,6; 130,6; 136,2; 139,3.

50 LC-MS: m/z: [M+H]⁺=391,3, R_t=2,1 min.

Etapa 4:

4'-bencil-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro(carbazol-1,1'-ciclohexano)-4'-amina (ejemplo nº 9, diastereoisómero apolar, y ejemplo nº 10, diastereoisómero polar)

5 A una solución de 1-(3-(1 H-indol-3-il)propil)-4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexanol (700 mg, 1,79 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (1,30 ml, 1,59 g, 7,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó primero con una disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 10 ml), después con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml en cada caso), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo se recogió en metanol (30 ml), se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente y se decantó para separar el sedimento precipitado (fracción 1). La solución se concentró y el residuo se recogió en metanol (2 x 10 ml) y en cada caso se decantó de nuevo para separar el sólido precipitado. La solución restante se concentró en vacío, con lo que se obtuvo la fracción 2.

Ejemplo nº 9: la fracción 2 (fracción soluble en metanol, diastereoisómero apolar) se purificó mediante HPLC preparatoria.

15 *Rendimiento*: 510 mg (75%), aceite marrón.

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=373,3 R_t 4,1

Ejemplo nº 10: la fracción 1 (fracción insoluble en metanol, diastereoisómero polar) se purificó mediante HPLC preparatoria.

Rendimiento: 135 mg (20%), sólido de color beige.

20 *Punto de fusión*: 174-186°C

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=373,3 R_t 3,8

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,14-1,41 (m, 6H); 1,55-1,64 (m, 2H); 1,65-1,74 (m, 2H); 2,09-2,22 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 2,63 (s, 2H); 6,83-6,89 (m, 1 H); 6,92-6,98 (m, 1 H); 7,16-7,32 (m, 7H); 10,42 (s, 1 H).

25 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 19,2; 21,0; 27,0; 30,6; 30,7; 33,6; 36,4; 37,0; 56,9; 107,4; 110,9; 117,1; 117,7; 119,9; 125,6; 126,9; 127,7; 130,5; 135,9; 139,2; 142,3.

Ejemplo nº 11 y ejemplo nº 12

Etapa 1:

4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-(5-(trietilsilil)pent-4-inil)ciclohexanol

30 En una solución de (7,20 g, 23,4 mmol) en dietil éter anhidro (150 ml) introducida en un equipo desgasificado se inyectó directamente, mediante una cánula a -75°C bajo argón, una solución 1,7M de *tert*-butil-litio (27,5 ml, 46,8 mmol) en pentano, manteniendo la temperatura interior entre -70°C y -75°C. Después de 120 minutos de agitación se añadió lentamente gota a gota una solución de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (5,51 g, 23,4 mmol) en dietil éter anhidro (150 ml), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos y después la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (3:1).

Rendimiento: 3,46 g (35%), aceite amarillo.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,54 (q, 6H, J=7,9, 8,1 Hz); 0,95 (t, 9H, J=7,9 Hz); 1,25-1,33 (m, 2H); 1,44-1,65 (m, 6H); 1,81 (t, 2H, J=12,5 Hz); 1,92 (s, 6H); 2,11-2,24 (m, 4H); 3,90 (s, 1 H); 7,02-7,17 (m, 3H); 7,38 (dd, 1H, J=14,5, 7,9 Hz).

Se trata de un diastereoisómero homogéneo.

Etapa 2:

4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-(3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil)ciclohexanol

45 Una mezcla de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-(5-(trietilsilil)pent-4-inil)ciclohexanol (970 mg, 2,32 mmol), 2-yodoanilina (609 mg, 2,78 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 156 mg, 0,23 mmol) y carbonato de sodio (1,23 g, 11,6 mmol) se desgasificó, se mezcló bajo argón con N,N-dimetilformamida libre de oxígeno (10 ml) y se agitó durante 7 h a 100°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se recogió repetidas veces en tolueno (10 ml), concentrándolo de nuevo en vacío en cada caso. Este residuo se

ES 2 375 543 T3

distribuyó entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml), la fase orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml) y con una disolución de tiosulfato de sodio (2 x 15 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimiento: 1,11 g (94%), aceite amarillo.

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0,83-1,00 (m, 15H); 1,22-1,33 (m, 2H); 1,45-1,82 (m, 8H); 1,89 (s, 6H); 2,10-2,23 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, $J=7,7$ Hz); 3,84 (s, 1H); 6,94 (ddd, 1H, $J=1,0, 7,0, 7,9$ Hz); 7,01-7,16 (m, 4H); 7,33-7,40 (m, 2H); 7,50 (d, 1H, $J=7,8$ Hz); 10,37 (s, 1H).

10 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 3,3; 7,4; 25,8; 26,3; 26,4; 28,4; 32,4; 37,7; 43,0; 54,8; 58,8; 68,6; 111,2; 112,8 (d, $J=21$ Hz); 113,5 (d, $J=21$ Hz); 117,8; 118,3; 121,1; 122,8; 125,3; 128,2; 128,8 (d, $J=8$ Hz); 129,7; 138,9; 142,5 (d, $J=5$ Hz); 161,9 (d, $J=242$ Hz).

LC-MS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=509,4$, $R_t=3,2$ min.

Etapa 3:

1-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanol

15 Una solución de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-[3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil]ciclohexanol (1,11 g, 2,18 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (2,75 g, 8,72 mmol) y la mezcla hirvió durante 3 h bajo reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con diclorometano/metanol (93:7).

Rendimiento: 550 mg (64%), sólido blanco.

Punto de fusión: 196-204°C

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 1,26-1,36 (m, 2H); 1,42-1,50 (m, 2H); 1,54-1,65 (m, 2H); 1,67-1,83 (m, 4H); 1,90 (s, 6H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,67 (t, 2H, $J=7,3$ Hz); 3,84 (s, 1H); 6,93-6,99 (m, 1H); 7,02-7,18 (m, 5H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,38 (d, 1H, $J=6,9$ Hz); 7,50 (d, 1H, $J=-7,7$ Hz); 10,72 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 23,8; 25,4; 28,5; 32,5; 37,7; 42,7; 58,8; 68,7; 111,2; 112,8 (d, $J=21$ Hz); 113,5 (d, $J=21$ Hz); 114,9; 117,9; 118,3; 120,7; 122,0; 122,8; 127,2; 128,8 (d, $J=8$ Hz); 136,3; 142,5; 161,9 (d, $J=242$ Hz).

25 LC-MS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=395,3$, $R_t=1,90$ min.

Etapa 4:

4'-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-N-2,3,4,9-tetrahidroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina (ejemplo nº 11, diastereoisómero polar, y ejemplo nº 12, diastereoisómero apolar)

30 A una solución de 1-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanol (1,00 g, 2,53 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (2,25 g, 1,84 ml, 10,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 días a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó primero con una disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 30 ml), después con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml en cada caso), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo se recogió en metanol (15 ml), se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se decantó para separar el sedimento precipitado. La solución se concentró en vacío y el residuo se recogió en metanol (2 x 10 ml) y se decantó de nuevo para separar el sólido precipitado. El sólido es una mezcla de dos diastereoisómeros en una proporción 2:1. Éstos (432 mg) se separaron mediante HPLC preparatoria.

Ejemplo nº 11: (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 66 mg (7%)

40 *Punto de fusión:* 170-182°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), señales características: 1,92 (s, 2H, NMe_2), 2,06 (s, 4H, NMe_2); 10,17 (s, 0,33H, indol-NH), 10,55 (s, 0,67H, indol-NH).

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=377,3$, $R_t=3,7$ min.

Ejemplo nº 12: (diastereoisómero apolar)

45 *Rendimiento:* 156 mg (16%)

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=377,3$, $R_t=3,9$ min.

Ejemplo nº 13 y ejemplo nº 14

Etapa 1:

4-dimetilamino-4-(tiofen-2-il)-1-(5-(trietilsilil)pent-4-inil)ciclohexanol

5 En un equipo desgasificado, a una solución de trietil-(5-yodopent-1-inil)silano (5,64 g, 18,9 mmol) en dietil éter absoluto (50 ml) se añadió lentamente gota a gota, a una temperatura de -70°C a -75°C y bajo argón, una solución 1,7M de terc-butil-litio en pentano (22,3 ml, 37,9 mmol). Después de 120 minutos se añadió lentamente gota a gota a dicha temperatura una solución de 4-dimetilamino-4-(tiofen-2-il)ciclohexano (4,22 g, 18,9 mmol) en dietil éter absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó posteriormente durante 30 minutos. A continuación, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mezcló con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo (7,02 g) se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (2:1).

Rendimiento: 3,00 g (39%), aceite viscoso amarillo.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,54 (q, 6H; J=7,9 Hz); 0,95 (t, 9H, J=7,8 Hz); 1,23-1,66 (m, 8H); 1,84-1,96 (m, 2H); 1,99 (s, 6H); 2,10-2,11 (m, 2H); 2,22 (t, 2H; J=6,3 Hz); 3,94 (s, 1 H); 6,91 (d, 1 H; J=3,0 Hz); 7,04 (dd, 1H, J=1,2, 4,9 Hz); 7,38 (d, 1H; J=4,9 Hz).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 4,0; 7,3; 19,7; 22,3; 31,0; 32,4; 37,7; 41,7; 58,4; 68,5; 80,9; 109,4; 123,1; 123,9; 126,1; 144,8.LC-MS: m/z: [M+1]⁺=406,7, R_t 3,2 min.

Etapa 2:

20 *4-dimetilamino-4-(tiofen-2-il)-1-(3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil)ciclohexanol*

25 Una mezcla de 4-dimetilamino-4-(tiofen-2-il)-1-(5-(trietilsilil)pent-4-inil)ciclohexanol (3,00 g, 7,4 mmol), 2-yodoanilina (1,94 g, 8,9 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 503 mg, 0,74 mmol) y carbonato de sodio (3,92 g, 37 mmol) se sometió a evacuación durante 30 min (bomba de aceite). A continuación se lavó con argón y, a través de un tubo de Schlenk, se añadió por inyección N,N-dimetilformamida absoluta (10 ml, previamente lavada con argón durante 1 h). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100°C, con lo que la solución adquirió un color marrón oscuro. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se mezcló varias veces con tolueno (3 x 30 ml), concentrándolo de nuevo en cada caso. El residuo se distribuyó entre agua y acetato de etilo (100 ml en cada caso), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución 1M de tiosulfato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml en cada caso), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo (4,40 g) se purificó mediante cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con diclorometano/metanol (95:5).

Rendimiento: 2,20 g (62%), aceite viscoso marrón.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,89-0,99 (m, 15H); 1,26-1,71 (m, 8H); 1,81-1,93 (m, 2H); 1,96 (s, 6H); 2,01-2,10 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J=7,5 Hz); 3,88 (s, 1H); 6,89-6,97 (m, 2H); 7,01-7,07 (m, 2H); 7,35-7,38 (m, 2H); 7,50 (d, 1H; J=7,8 Hz); 10,37 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 3,2; 7,4; 25,3; 25,8; 26,4; 30,9; 32,2; 37,6; 43,4; 58,3; 68,6; 111,2; 117,8; 118,3; 121,0; 123,0; 123,9; 125,2; 126,1; 128,2; 129,8; 138,9; 144,9.LC-MS: m/z: [M+1]⁺=497,8, R_t 3,1 min.

40 Etapa 3:

1-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanol

45 Una solución de 4-dimetilamino-4-(tiofen-2-il)-1-(3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil)ciclohexanol (2,30 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilamonio (5,68 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h bajo reflujo y después durante una noche a temperatura ambiente. Dado que la reacción todavía no se había completado, se agitó durante otras 6 h bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con diclorometano/metanol (95:5).

Rendimiento: 1,56 g (89%), sólido de color claro.*Punto de fusión:* 163-165°C

50 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,26-1,37 (m, 2H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,54-1,64 (m, 2H); 1,69-1,77 (m, 2H); 1,85-1,94 (m, 2H); 1,98 (s, 6H); 2,02-2,10 (m, 2H); 2,67 (t, 2H, J=7,4 Hz); 3,88 (s, 1 H); 6,90 (dd, 1 H, J=1,1, 3,6 Hz); 7,00 (ddd, 1H, J=1,1; 7,0;

8,0 Hz); 7,02-7,05 (m, 2H); 7,09 (d, 1H, J=2,2 Hz); 7,32 (td, 1 H, J=0,9; 8,1 Hz); 7,38 (dd, 1H, J=1,1; 5,1 Hz); 7,50 (d, 1H, J=7,9Hz); 10,71 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23,7; 25,4; 31,0; 32,4; 37,7; 43,0; 58,3; 68,6; 111,2; 114,9; 117,9; 118,3; 120,6; 122,0; 123,0; 123,9; 126,1; 127,2; 136,2, 145,0.

5 LC-MS: m/z: [M+1]⁺=383,6, R_t 1,9 min.

Etapa 4:

N,N-dimetil-4'-(tiofen-2-il)-2,3,4,9-tetrahidroespiro(carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina (ejemplo n° 13, diastereoisómero polar, y ejemplo n° 14, diastereoisómero apolar)

10 A una suspensión de 1-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanol (800 mg, 2,1 mmol) en 1,2-dicloroetano absoluto (100 ml) se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (1,95 g, 1,59 ml, 8,8 mmol), formándose una solución clara. La solución se agitó durante 6 h a 50°C y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó sucesivamente con disolución 1N de carbonato de sodio (2 x 30 ml), agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml en cada caso), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo (720 mg) se mezcló con metanol (100 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente, formándose un sólido de color claro. Éste se filtró, se lavó con metanol (10 ml) y se secó en vacío, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 5:1 (290 mg (38%)). Éstos se separaron mediante HPLC preparatoria.

15 Ejemplo n° 13: (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 37 mg (5%).

20 LC-MS: m/z: [M+1]⁺=365,2, R_t 3,5

Ejemplo n° 14: (diastereoisómero apolar)

Rendimiento: 174 mg (23%).

LC-MS: m/z: [M+1]⁺=365,2, R_t 3,8.

Ejemplo n° 15

25 Etapa 1:

2-((S)-3-bromo-2-metilpropoxi)tetrahidropirano

30 Una solución de (S)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol (7,30 g, 5 ml, 47,7 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) se mezcló con 3,4-dihidro-2*H*-pirano (4,63 g, 5,02 ml, 55 mmol) y tosilato de piridinio (50 mg) bajo enfriamiento con hielo y después se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio al 5% y agua (3 x 30 ml en cada caso). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 11,1 g (98%), aceite incoloro.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,96 (d, 1,5H, J=6,7 Hz); 0,97 (d, 1,5H, J=6,7 Hz); 1,40-1,80 (m, 6H); 1,97-2,13 (m, 1 H); 3,22-3,29 (m, 1 H); 3,39-3,48 (m, 1H); 3,51-3,60 (m, 3H); 3,69-3,79 (m, 1 H); 4,53-4,58 (m, 1 H).

35 Se trata de una mezcla de diastereoisómeros.

Etapa 2:

*Trietil-[(R)-4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)pent-1-inil]silano*

40 Una solución de trietilsililacetileno (6,25 g, 8 ml, 44,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se mezcló, a -70°C y bajo argón, con una solución 2,5M de n-butil-litio (19,6 ml, 49,2 mmol) en hexano. Después de 15 minutos de agitación a dicha temperatura, se añadió triamida de ácido hexametilfosfórico (19,4 g, 18,8 ml, 108 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de 2-((S)-3-bromo-2-metilpropoxi)tetrahidropirano (10,6 g, 44,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de añadir una disolución saturada de cloruro de amonio (40 ml), la mezcla se concentró en vacío, el residuo se recogió en agua (150 ml) y se extrajo con ciclohexano/dietil éter (1:1, 3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (11 g) se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:30).

Rendimiento: 4,58 g (35%), aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0,47-0,58 (m, 6H); 0,90-0,98 (m, 12H); 1,41-1,52 (m, 4H); 1,56-1,74 (m, 1 H); 1,80-1,92 (m, 1 H); 2,17-2,36 (m, 2H); 3,16-3,27 (m, 1 H); 3,36-3,45 (m, 1 H); 3,48-3,58 (m, 1 H); 3,68-3,58 (m, 1 H); 3,68-3,78 (m, 1 H); 4,50-4,57 (m, 1 H).

5 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 4,0; 7,3; 16,0; 16,1; 18,9; 19,0; 23,1; 23,2; 24,98; 25,0; 26,3; 30,1; 30,2; 32,3; 32,4; 60,9; 61,1; 70,0; 70,3; 82,2; 97,6; 98,1; 107,0; 107,1.

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros.

Etapa 3:

(R)-2-metil-5-trietilsilanilpent-4-in-1-ol

10 Una solución de trietil-[(*R*)-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pent-1-inil]silano (3,84 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se mezcló con ácido clorhídrico 2N (50 ml) y se agitó durante 6 h a 50°C. A continuación, la mezcla de reacción se ajustó a un valor pH 7 con lejía de sosa 2N (50 ml) y se concentró un poco en vacío. La fase acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (3,33 g) se purificó mediante cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:7).

15 Rendimiento: 1,79 g (65%), aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0,53 (q, 6H, $J=8,2$ Hz); 0,93 (q, 9H, $J=6,6$ Hz); 0,95 (d, 3H, $J=8,0$ Hz); 1,67 (dt, 1H, $J=13,3; 6,6$ Hz), 2,12 (dd, 1H, $J=16,9; 7,0$ Hz); 2,29 (dd, 1 H, $J=16,9; 5,4$ Hz); 3,24-3,30 (m, 2H); 4,52 (t, 1 H, $J=5,3$ Hz).

Etapa 4:

Trietil-((R)-5-yodo-4-metilpent-1-inil)silano

20 A una solución de diyoduro de trifenilfosfina (10,6 g, 20,6 mmol) e imidazol (4,2 g, 61,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón, una solución de (*R*)-2-metil-5-trietilsilanilpent-4-in-1-ol (2,18 g, 10,3 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (100 g, 20 x 4,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9).

25 Rendimiento: 2,60 g (78%), aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0,44-0,59 (m, 6H); 0,87-1,03 (m, 12H); 1,63-1,75 (m, 1 H); 2,28-2,32 (m, 2H); 3,29-3,35 (m, 2H, superpuesto por la señal HDO).

Valor de rotación: $[\alpha]_D^{24} = -2,48^\circ$ ($c=1,0$, MeOH).

Etapa 5:

30 *(R)-4-dimetilamino-1-(2-metil-5-(trietilsilil)pent-4-inil)-4-fenilciclohexanol*

35 A una solución de trietil-((*R*)-5-yodo-4-metilpent-1-inil)silano (2,15 g, 6,6 mmol) en dietil éter anhidro (100 ml) se añadió gota a gota, a -85°C bajo argón, una solución 1,7M de terc-butil-litio (7,8 ml, 13,3 mmol) en pentano, manteniendo la temperatura interior a -85°C. Después de 2 h de agitación a -85°C, se añadió gota a gota a dicha temperatura una solución de 4-dimetilamino-4-fenilhexanona (1,43 g, 6,6 mmol) en dietil éter anhidro (30 ml) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A esta solución se añadió después gota a gota una solución de trimetilclorosilano (1,44 g, 1,69 ml, 13,3 mmol) en dietil éter (12 ml) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y el sólido precipitado (2,00 g) se retiró por filtración. Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 10 ml). Las fases etéreas reunidas se lavaron con una disolución de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. A partir de esta fase no se pudo aislar nada del producto buscado. En vista de ello, el sólido precipitado (2,00 g) se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases de acetato de etilo reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (351 mg) se purificó mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

45 Rendimiento: 237 mg (9%), aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0,54 (q, 6H, $J=8,4$ Hz); 0,96 (t, 9H, $J=7,8$ Hz); 1,03 (d, 3H, $J=6,7$ Hz); 1,20-1,40 (m, 3H); 1,52-1,70 (m, 3H); 1,74-1,89 (m, 3H); 1,91 (s, 6H); 2,10-2,34 (m, 4H); 3,85 (s, 1H); 7,19-7,39 (m, 5H).

Se trata de un diastereoisómero homogéneo.

Etapa 6:

(R)-4-dimetilamino-1-[2-metil-3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol

5 Una solución de (R)-4-dimetilamino-1-(2-metil-5-(trietilsilil)pent-4-enil)-4-fenilciclohexanol (106 mg, 0,25 mmol), cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI, 34 mg, 0,05 mmol), 2-yodoanilina (60 mg, 0,31 mmol) y carbonato de sodio (136 mg, 1,28 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra y libre de oxígeno (5 ml) se agitó durante 18 h a 100°C. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se mezcló varias veces con tolueno, concentrando la mezcla de nuevo en cada caso. Este residuo se distribuyó entre agua y acetato de etilo (10 ml en cada caso). Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución 1M de tiosulfato de sodio y agua (10 ml en cada caso), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 89 mg (71%), aceite amarillento.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): 0,87-1,13 (m, 18H); 1,48-1,57 (m, 4H); 1,73-1,95 (m, 4H); 2,00 (s, 6H); 2,03-2,10 (m, 2H); 2,11-2,40 (m, 2H); 2,69 (dd, 1H, J=14,0, 8,6 Hz); 2,92 (dd, 1H, J=14,0, 6,8 Hz); 7,06-7,40 (m, 8H); 7,70 (d, 1H, J=7,8 Hz); 7,90 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 3,9; 7,4; 22,4; 29,0; 29,1; 29,8; 33,5; 33,4; 35,9; 38,0; 48,7; 59,6; 71,8; 110,7; 118,8; 119,6; 122,0; 125,2; 126,4; 127,1; 127,4; 129,0; 131,4; 138,7.

LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺=505,4, R_t 4,2 min.

Etapa 7:

20 *(R)-1-(3-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil)-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanol*

Una solución de (R)-4-dimetilamino-1-[2-metil-3-(2-(trietilsilil)-1H-indol-3-il)propil]-4-fenilciclohexanol (175 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se mezcló con trihidrato de fluoruro de tetra-n-butilamonio (109 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h bajo reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5).

25 *Rendimiento:* 115 mg (86%), espuma incolora.

Punto de fusión: 56-59°C

¹H-NMR (CDCl₃): 1,06 (d, 3H, J=6,6 Hz); 1,30-1,41 (m, 2H); 1,49 (dd, 2H, J=14,5, 7,0 Hz); 1,72-1,98 (m, 4H); 2,02 (s, 6H); 2,04 (s, 1H); 2,08-2,30 (m, 3H); 2,61 (dd, 1H, J=14,3, 7,7 Hz); 2,84 (dd, 1H, J=14,2, 6,4 Hz); 7,02 (d, 1H, J=2,2 Hz); 7,08-7,40 (m, 8H); 7,65-7,67 (m, 1H); 8,09 (s, 1H).

30 ¹³C-NMR (CDCl₃): 22,7; 27,2; 29,2; 29,3; 30,1; 33,6; 34,1; 34,7; 38,1; 48,1; 60,4; 71,8; 111,0; 115,6; 119,1; 119,2; 121,7; 122,3; 126,6; 127,2; 127,6; 127,9; 136,4; 137,9.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,92 (d, 3H, J=6,6 Hz); 1,23-1,40 (m, 4H); 1,45-1,86 (m, 6H); 1,84 (s, 6H); 1,91 (s, 2H); 2,00-2,31 (m, 3H); 2,43 (dd, 1H, J=14,1, 8,6 Hz); 2,81 (dd, 1H, J=14,0, 5,5 Hz); 6,92-7,10 (m, 2H); 7,17-7,27 (m, 1H); 7,29-7,38 (m, 6H); 7,53 (d, 1H, J=7,7 Hz); 10,73 (s, 1H).

35 LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺=391,4, R_t 3,3 min.

Etapa 8:

(S)-N,N,3-trimetil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina (ejemplo nº 15, un diastereoisómero)

40 Una solución de (R)-1-(3-(1H-indol-3-il)-2-metilpropil)-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanol (100 mg, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml) se mezcló con trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (222 mg, 181 µl, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a 50°C. Después de añadir diclorometano (10 ml), la solución se lavó con una disolución 1M de carbonato de potasio (2 x 10 ml), agua (10 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo (90 mg) se recogió en metanol (10 ml) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El sólido precipitado se separó por decantación de la solución y el sólido restante se mezcló de nuevo con metanol, se agitó y se decantó, con lo que se obtuvo el ejemplo nº 15.

Ejemplo nº 15: *Rendimiento:* 38 mg (41%), sólido blanco.

Punto de fusión: 208-211°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,07 (d, 3H, J=6,5 Hz); 1,26 (br d, 2H, J=12,0 Hz); 1,52-1,71 (m, 3H); 1,80-2,00 (m, 2H); 2,04 (s, 6H); 2,22 (d, 1H, J=13,0 Hz); 2,53-2,70 (m, 3H); 2,76 (dd, 1H, J=14,9, 4,5 Hz); 3,17 (d, 1H, J=5,2 Hz); 6,85-7,01 (m, 2H); 7,22-7,45 (m, 7H); 10,56 (s, 1 H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺=373,3, 3,8 min.

5 Análisis de la eficacia de los compuestos según la invención

Medida de la unión a ORL1

Los compuestos se analizaron en un ensayo de unión al receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ en membranas de células ORL1 de CHO recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La ³H-nociceptina/orfanina FQ se empleó en estos ensayos en una concentración 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 µg de proteína de membrana por cada 200 µl de carga en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), mediante una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K_i nanomolar o en % de inhibición con c=1 µM.

15 Medida de la unión a µ

La afinidad de receptor por el receptor opiáceo-µ humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, se incubaron series de diluciones del compuesto a ensayar en cada caso durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 µg proteína por 250 µl de carga de incubación) de células K1 de CHO, que expresan el receptor opiáceo-µ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 µl. Como tampón de incubación se utilizaron 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 25 µmol/l de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se midió en un β-counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión con el receptor opiáceo-µ humano a una concentración de las sustancias de prueba de 1 µmol/l, indicándose como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual con diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I, se calcularon en parte las concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante una conversión con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo. En algunos casos se renunció a la determinación del valor K_i y solo se determinó la inhibición a una concentración de ensayo 1 µM.

Medida de la unión a kappa

La determinación se llevó a cabo en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, se incubaron series de diluciones de las sustancias a ensayar en cada caso durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (7 µg proteína por 250 µl de carga de incubación) de células K1 de CHO, que expresan el receptor opiáceo-κ humano, en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-CI-977 y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 µl. Como tampón de incubación se utilizaron 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 100 µmol/l de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 500 r.p.m. y la radiactividad se midió en un β-counter (Microbeta-Trilux 1450, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo-κ humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 µmol/l, y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual a diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar se pueden calcular las concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante una conversión con la relación de Cheng-Prusoff se pueden calcular las K_i para las sustancias de ensayo.

50 Prueba de analgesia en el ensayo Tail-flick (retracción de cola) en ratas

La eficacia analgésica de los compuestos de ensayo se analizó en el ensayo de rayo focal (*tail-flick* - retracción de cola) en ratas de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se utilizaron ratas Sprague Dawley hembra con un peso entre 130 y 190 g. Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara (tipo tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal modo que el tiempo transcurrido desde el momento de encender la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de dolor) era de 2,5 - 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de un compuesto de ensayo, los animales se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de 30 minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor

5 medio previo al ensayo. La medida del dolor se llevó a cabo 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el aumento de la latencia del dolor (% MPE) de acuerdo con la siguiente fórmula: $[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$. En la fórmula, T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración de la sustancia y T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia, T_2 es el tiempo de exposición máximo (12 segundos). Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto de ensayo correspondiente se administró en dosis crecientes de forma 3-5 log, que incluían en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima, y se determinaron los valores ED_{50} con ayuda de un análisis de regresión. El cálculo ED_{50} tuvo lugar con el efecto máximo 20 minutos después de la administración de la sustancia por vía intravenosa.

Modelo de Chung: dolor mononeuropático después de ligadura del nervio espinal

10 **Animales:** Unas ratas Sprague Dawley macho (140 - 160 g) de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia) se mantuvieron bajo un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h. Los animales disponían de alimento y agua corriente *ad libitum*. Entre el suministro de los animales y la operación se dejó pasar una semana. Después de la operación, los animales fueron analizados varias veces durante un período de 4-5 semanas, manteniendo un tiempo de eliminación de al menos una semana.

15 **Descripción del modelo:** Se administró anestesia con pentobarbital (Narcoren®, 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania) y se expusieron los nervios espinales L5, L6 izquierdos retirando una parte del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo del cuerpo vertebral lumbar L5. Los nervios espinales L5 y L6 se aislaron con cuidado y se ataron con una ligadura fuerte (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura, los músculos y tejidos adyacentes se suturaron y la herida se cerró mediante grapas metálicas.

20 Después de una semana de recuperación, los animales se introdujeron en jaulas con suelo de alambre para medir la alodinia mecánica. Se determinó el umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral y/o contralateral mediante un filamento electrónico de Frey (Somedic AB, Malmö, Suecia). El valor mediano de cinco estimulaciones dio como resultado un punto de datos. Los animales se analizaron 30 minutos antes de la administración de solución de la sustancia de ensayo o del excipiente y en diferentes momentos después de la misma. Los datos se determinaron como % del efecto máximo posible (% MPE) a partir de los ensayos previos de los animales individuales (= 0% EPB) y los valores de ensayo de un grupo de control simulado independiente (= 100% MPE). Alternativamente, los umbrales de retirada se representaron en gramos.

25 **Evaluación estadística:** En el momento del efecto máximo se determinaron los valores ED_{50} y rangos de confianza del 95% por análisis de regresión semilogarítmico. Los datos se analizaron mediante un análisis de varianza con mediciones reiteradas y un análisis post hoc (retrospectivo) según Bonferroni. La cantidad de animales por grupo era normalmente $n=10$.

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

35 **Ensayo de unión hERK-canal K^+**

En el ensayo de unión a hERK se ensaya el desplazamiento de [3H]-dofetilida por las sustancias de ensayo en membranas celulares (aisladas de células renales embrionales humanas transfectadas con hERK, HEK293). Las uniones específicas se determinan en presencia de dofetilida. La incubación se lleva a cabo durante 60 minutos a 37°C. Una vez transcurrido el tiempo de incubación, la placa de ensayo se aspira a través de una placa de filtro. Después, midiendo la radiactividad se pueden cuantificar las moléculas receptoras unidas a [3H]-dofetilida que han quedado en el filtro y de este modo se obtiene información sobre el desplazamiento de [3H]-dofetilida por las sustancias de ensayo. Otros detalles se pueden consultar en la parte del método de Finlayson y col. (2001).

Bibliografía: [3H]-dofetilide binding in SHSY5Y and HEK293 cells expressing a HERG-like K^+ channel? Finlayson K, Pennington AJ, Kelly JS. *Eur J Pharmacol.* 2 de febrero de 2001; 412(3):203-12.

45 **Resultados**

Nº	% inhibición (ORL1) [1 µM]	Ki (ORL1) promedio [µM]	% inhibición (µ) [1 µM]	Ki (µ) promedio [µM]	Tail flick rata, i.v.	SNL rata, i.v.
Ej. 1	33	0,240	62	0,460	nd	nd
Ej. 2	99	0,001	98	0,002	100% MPE a 100 µg/kg	19% MPE a 5 µg/kg
Ej. 3	nd	0,53	nd	0,27	nd	nd

ES 2 375 543 T3

Nº	% inhibición (ORL1) [1 µM]	Ki (ORL1) promedio [µM]	% inhibición (µ) [1 µM]	Ki (µ) promedio [µM]	Tail flick rata, i.v.	SNL rata, i.v.
Ej. 4	82	0,016	100	0,011	nd	nd
Ej. 5	40	nd	67	nd	nd	nd
Ej. 6	96	0,011	96	0,007	nd	nd
Ej. 7	18	0,63	57	0,28	nd	nd
Ej. 8	100	0,002	97	0,002	nd	nd
Ej. 11	74	nd	91	nd	nd	nd
Ej. 12	96	nd	98	nd	nd	nd
Ej. 15	96	nd	97	nd	nd	nd
nd=no determinado						

En la siguiente tabla se comparan las propiedades de los compuestos de la invención según los ejemplos 1 y 2 y las propiedades de los compuestos correspondientes que presentan el mismo cuerpo de base y solo se diferencian en el grupo -CR₁₈R₁₉- (=X):

Nº	X	Diastereoisómero	Ki (kappa) / Ki (ORL)	Ki (ORL1) promedio [µM]	Ki (kappa) promedio [µM]	Ki (hERG) promedio [µM]
Ej. 1	-CH ₂ -	polar	4	0,240	1,02	13% (1 µM)
V-1	-NH-	polar	1	0,006	0,007	19% (1 µM)
Ej. 2	-CH ₂ -	apolar	11	0,001	0,011	n.e.
V-2	-NH-	apolar	2,5	0,0002	0,0005	0,49

5

Como demuestra esta comparación, los compuestos de la invención presentan una mayor selectividad frente al receptor opioide kappa (definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(kappa)}]$) que las espiroaminas de estructura similar (X=-NH-).

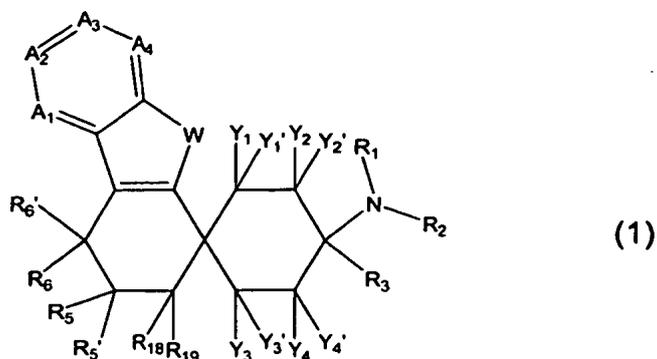
10 Por consiguiente, se puede partir de la base de que, en caso de administración de los compuestos de la invención, los efectos secundarios relacionados normalmente a una unión al receptor opioide kappa (por ejemplo disforia, sedación y diuresis) sólo se producirán de forma moderada, si es que se producen.

Además, esta comparación también demuestra que los compuestos de la invención, en particular los diastereoisómeros apolares correspondientes, presentan una menor afinidad por el canal de iones hERG que espiroaminas de estructura similar (X=-NH-).

15 Por consiguiente, también se puede partir de la base de que, en caso de administración de los compuestos de la invención, los efectos secundarios relacionados normalmente con una unión al canal de iones hERG (por ejemplo efectos secundarios cardiovasculares) sólo se producirán de forma moderada, si es que se producen.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (1),



donde

- 5 A₁ significa -N= o -CR₇=;
 A₂ significa -N= o -CR₈=;
 A₃ significa -N= o -CR₉=;
 A₄ significa -N= o -CR₁₀=;

10 con la condición de que como máximo dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, preferentemente 0, 1 o 2 de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, representen -N=;

15 Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, 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; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' juntos significan =O;

W significa -NR₄⁻, -O- o -S-;

20 R₀ representa, independientemente en cada caso, -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-;

R₃ significa -R₀;

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

25 R₅, R₅', R₆, R₆', R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₈ y R₁₉ significan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)₂NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, =O o -R₀; o R₅ y R₆ juntos significan -(CH₂)₂₋₆, pudiendo también sustituirse algunos átomos de hidrógeno individuales por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN o -alifático(C₁₋₆);

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

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

R₁₃ representa independientemente en cada caso -H o R₀;

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

35 R₁₆ significa -H o alifático(C₁₋₆);

donde

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

“cicloalifático” es, en cada caso, un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o mono- o polisustituido;

5 por el concepto “mono- o polisustituido” en relación con “alifático” y “cicloalifático” se entiende la sustitución simple o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

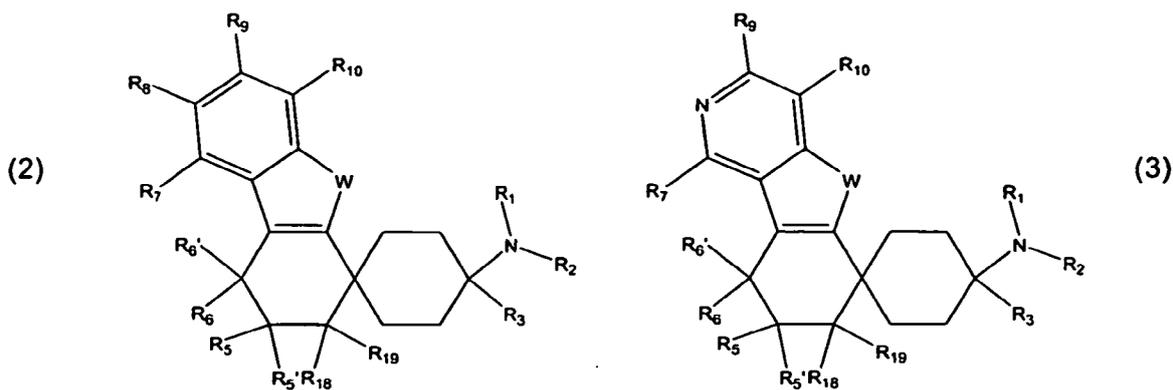
15 “arilo” representa, independientemente en cada caso, un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, pudiendo los grupos arilo estar condensados en caso dado con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y pudiendo cada grupo arilo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, y pudiendo los sustituyentes del arilo ser iguales o diferentes y ocupar cualquier posición posible del arilo;

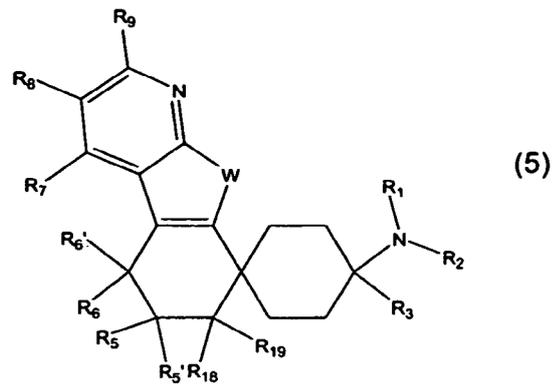
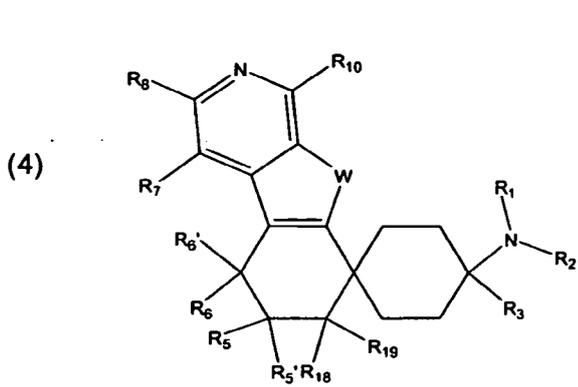
20 “heteroarilo” representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, siendo los heteroátomos iguales o diferentes y eligiéndose éstos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y pudiendo el heterociclo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; y, en el caso de sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y ocupar cualquier posición posible del heteroarilo; y pudiendo el heterociclo también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico;

25 por el concepto “mono- o polisustituido” en relación con “arilo” y “heteroarilo” se entiende la sustitución simple o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes seleccionados 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)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; pudiendo los átomos de N eventualmente existentes en el anillo estar oxidados en cada caso;

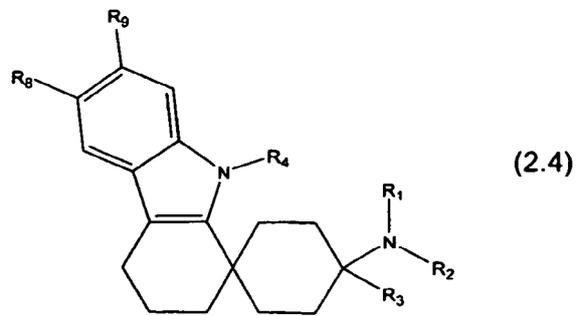
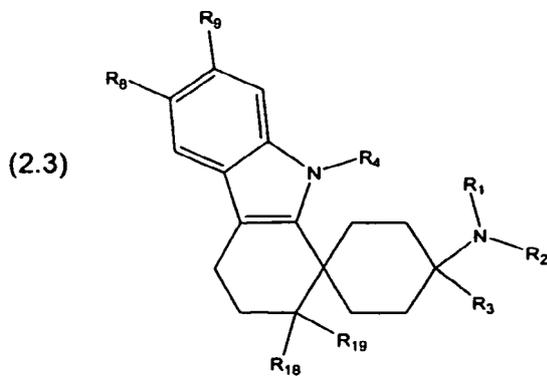
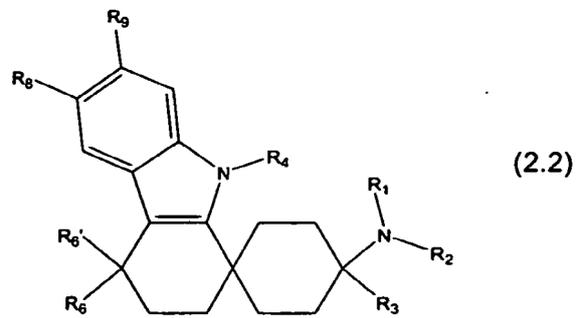
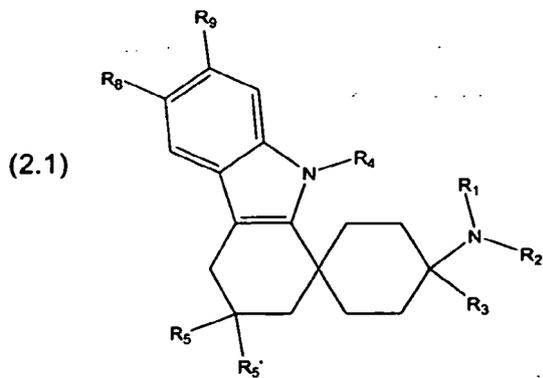
en forma de estereoisómeros individuales o de una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuestos libres y/o en forma de sales fisiológicamente compatibles.

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



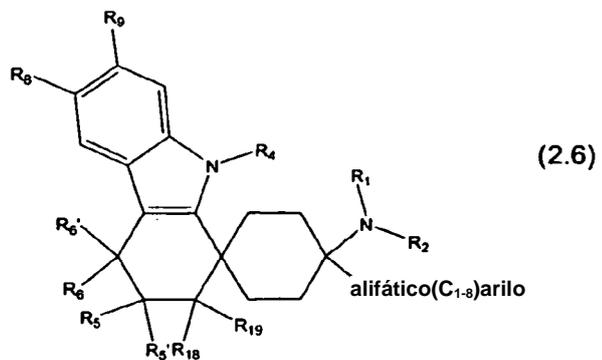
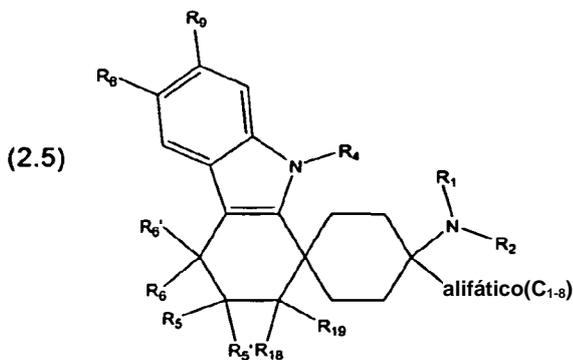


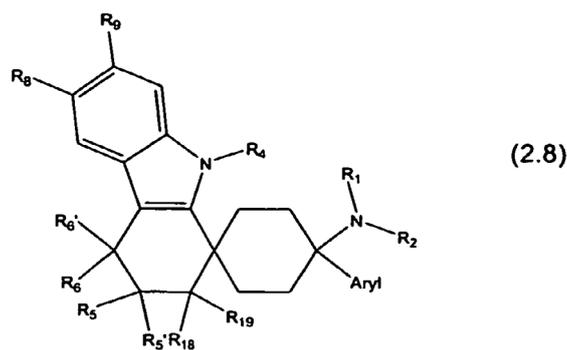
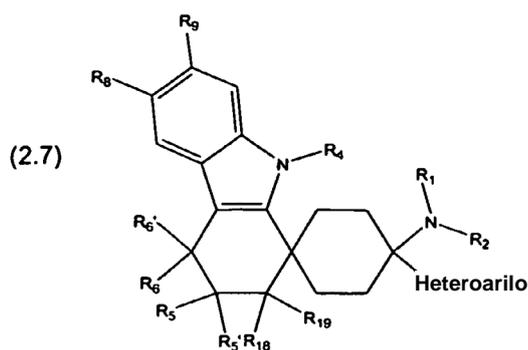
3. Compuesto según la reivindicación 2, que presenta la fórmula general (2.1), (2.2), (2.3) o (2.4)



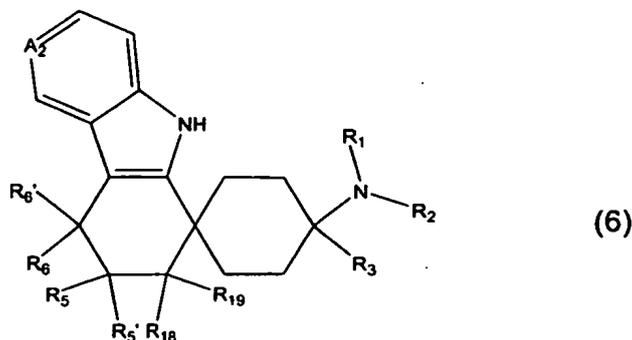
5

4. Compuesto según la reivindicación 2, que presenta la fórmula general (2.5), (2.6), (2.7) o (2.8)





5. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula general (6)



donde

5 A₂ significa -N= o -CR₈=;

R₀ representa, independientemente en cada caso, -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 representa -CH₃;

10 R₂ representa -H o -CH₃;

o R₁ y R₂ juntos representan -(CH₂)₃₋₄;

R₃ representa -alifático(C₁₋₆), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₆)arilo o -alifático(C₁₋₆)heteroarilo;

15 R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, R₈, R₁₈ y R₁₉ representan en cada caso, independientemente entre sí, -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)₂NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)-NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)-OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, =O o -R₀;

R₁₃ representa independientemente en cada caso -H o -R₀; y

R₁₄ y R₁₅ representan, independientemente entre sí, -H o -R₀.

20 6. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores seleccionado de entre el grupo consistente en N,N,3,3-tetrametil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N-dimetil-3,4'-difetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-3-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N,4,4-tetrametil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N-dimetil-4'-fenil-2-(fenilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(dimetilamino)-N-metoxi-N-metil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-2-carboxamida; N,N-dimetil-4'-fenil-2-(piperidin-1-ilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; (4'-(dimetilamino)-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-2-il)metanol; N4',N4'-dimetil-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3,4'-diamina; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)cinamamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)-2-fenilacetamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)benzo[b]tifen-2-carboxamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)-3-

25

30

- fenilpropanoamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)-2-fenilciclopropano-carboxamida; N-(4'-(dimetilamino)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-3-il)acetamida; 4'-butil-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-bencil-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; N,N-dimetil-4'-(tiofen-2-il)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina; 4'-(acetidin-1-il)-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]; 4'-(acetidin-1-il)-4'-(3-fluorofenil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano], 4'-(acetidin-1-il)-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano] (GRT 15126H), N,N-dimetil-N-(4-butil-2',3',4',9'-tetrahidro-1H-espiro[ciclohexano-1,1'-carbazol]-4-il)amina, 4'-bencil-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina, 4'-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina, N,N-dimetil-4'-(tiofen-2-il)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina, (S)-N,N,3-trimetil-4'-fenil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[carbazol-1,1'-ciclohexano]-4'-amina
- 5
- 10
- 15 en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, en forma de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles.
7. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, en forma de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, y en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 20 8. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, en forma de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 25 9. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un estereoisómero individual o de mezclas de estereoisómeros, en forma de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.
- 30
- 35