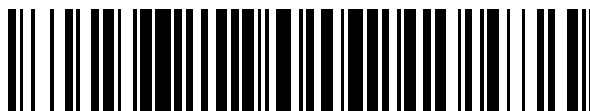


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 123**

51 Int. Cl.:  
**C07D 311/80** (2006.01)  
**C07D 491/04** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06829183 .0**
- 96 Fecha de presentación: **29.11.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1963299**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Derivados de oxafenantreno**

30 Prioridad:  
**22.12.2005 DE 102005062098**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.05.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK PATENT GMBH  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:  
**TAUGERBECK, Andreas;  
PAULUTH, Detlef;  
KRETSCHMER, Beate;  
WURZIGER, Hanns;  
JANSEN, Axel y  
MAILLARD, David**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

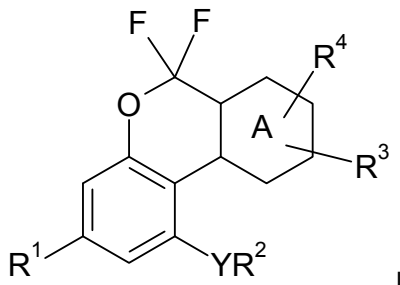
**ES 2 380 123 T3**

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 oxafenantreno.

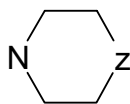
La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



5 en donde

A es un radical carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado con 6 miembros del anillo, en donde en el caso de radicales saturados uno o varios grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por CO,

10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son, de modo independiente entre sí, H, Hal, alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de C, en donde también uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por F, uno o varios grupos CH<sub>2</sub> por -C=C-, -C≡C-, C=O, -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>1</sup>- o fenileno sustituido o no sustituido y uno o varios grupos CH<sub>3</sub> por



en donde z es CHR<sup>5</sup>, S, O, NR<sup>5</sup> o NR<sup>5</sup>,

Hal es flúor, cloro, bromo o yodo,

Y es un enlace simple, O, S o NR<sup>5</sup>;

15 R<sup>5</sup> es H o alquilo,

así como así como sus sales y solvatos, estereoisómeros fisiológicamente inocuos y sus mezclas en todas las proporciones.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes como estereoisómeros debido a los átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Por ello, son objeto de la invención todos los isómeros, tanto en forma pura, como racematos o también como mezcla de diastereómeros o enantiómeros.

25 La invención tenía por objeto hallar inhibidores de receptores de cannabinoides (receptores CB) y optimizarlos. La presente invención se refiere a nuevos usos terapéuticos y/o preventivos de compuestos que inhiben los receptores CB, y a preparaciones farmacéuticas que contienen uno o varios de estos compuestos como componente activo. Los compuestos mencionados en esta invención muestran propiedades inhibitoras de receptores CB y pueden ser de excelente importancia para las nuevas aplicaciones médicas.

30 Los cannabinoides aparecen en el cáñamo de la India *Cannabis Sativa L.* y se utilizan desde hace siglos para la aplicación médica (Mechoulam, R.; Feigenbaum, J. J. *Prog. Med. Chem.* 1987, 24, 159). Sin embargo, la investigación en el área de los cannabinoides recién proporcionó informaciones decisivas sobre receptores CB en la última década. El descubrimiento y la clonación de dos subtipos de receptores de cannabinoides (CB1 y CB2) provocó la búsqueda de nuevos antagonistas de receptores de cannabinoides (Munro, S.; Thomas, K. L.; Abu-Shaar, M. *Nature* 1993, 365, 61. Matsuda, L. A.; Bonner, T. I. *Cannabinoid Receptors*, Pertwee, R. G. Ed. 1995, 117, Academic Press, Londres). Además, la industria farmacéutica comenzó a interesarse por el desarrollo de medicamentos cannabinoides para el tratamiento de enfermedades acompañadas de trastornos del sistema de cannabinoides. La expansión del receptor CB1 en el cerebro, en combinación con la fuerte localización periférica del receptor CB2, convirtió al receptor CB1 en un blanco molecular muy interesante para el desarrollo de principios activos dirigidos al SNC. Los compuestos según la invención presentan en especial una actividad de receptor CB1 y se pueden aplicar para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas tales como psicosis, trastornos de angustia, depresión, aprosexia, trastornos de la memoria, trastornos cognitivos, falta de apetito, obesidad, manía, drogodependencia y trastornos neurológicos tales como procesos neurodegenerativos, demencia, distonía, espasmos musculares, temblor, epilepsia, esclerosis múltiple, lesiones cerebrales traumáticas, ataque apopléjico, Parkinson, Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Tou-

rette, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, trauma craniocerebral, lesiones de la médula ósea, enfermedades neuroinflamatorias, arterioesclerosis cerebral, encefalitis viral, enfermedades acompañadas de una desmielinización, así como para el tratamiento de enfermedades dolorosas incluyendo enfermedades dolorosas neuropáticas y otras enfermedades en las que la neurotransmisión de cannabinoides desempeña un papel importante, incluyendo shock séptico, glaucoma, cáncer, diabetes, vómitos, náuseas, asma, enfermedades de las vías aéreas, enfermedades gastrointestinales, úlcera gástrica, diarrea y enfermedades cardiovasculares.

Sorprendentemente se halló que los derivados de THC (derivados de  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol), en los que los grupos metilo geminales en C<sub>9</sub> están reemplazados por flúor, desarrollan mejores efectos farmacológicos, pero sin ser marcadamente psicoactivos. Hasta ahora, se conocían compuestos similares sólo en cuanto a sus propiedades cristalinas líquidas (documentos JP2005120073; DE102004004228).

Los compuestos también pueden actuar sobre los receptores muscarínicos.

También se halló que los compuestos de la fórmula I y sus sales, que representan importantes productos intermedios para la preparación de medicamentos –en especial de aquellos que actúan, p.ej., sobre el sistema nervioso central–, se pueden obtener por reacción de compuestos de la fórmula II o sus sales con compuestos de la fórmula III o sus sales.

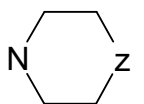
Previa y posteriormente, los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup>, anillo A, Y y Hal tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente otra cosa.

El radical alquilo es preferentemente alquilo no ramificado o ramificado y tiene 1 a 12, con preferencia 1 a 8 átomos de C. Por ello, alquilo es en especial, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo o ter.-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. También se prefieren aquellos radicales alquilo, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por un átomo de O o S o por un grupo CH=CH o al menos un átomo de H puede estar reemplazado por F. Con preferencia, el radical alquilo es un radical de la siguiente subfórmula: C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Alk, en donde Alk es con preferencia un radical alquilo de cadena lineal con 1 a 7 átomos de C.

El anillo A es con preferencia un radical carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado con 6 miembros del anillo, en donde en el caso de un radical heterocíclico puede haber 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de N, S y O. El anillo A es en especial, por ejemplo, ciclohexano, en donde también un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por CO, ciclohexeno o piperidina.

Hal es flúor, cloro, bromo o yodo, en especial flúor.

R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan H, Hal, alquilo no ramificado o ramificado y tiene 1 a 12, donde también pueden estar reemplazados uno o varios átomos de H por F, uno o varios grupos CH<sub>2</sub> por -C=C-, -C≡C-, CO, -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>1</sup>- o fenileno y uno o varios grupos CH<sub>3</sub> por preferentemente 3 a 10 átomos de C y principalmente 5 a 9 átomos de C,



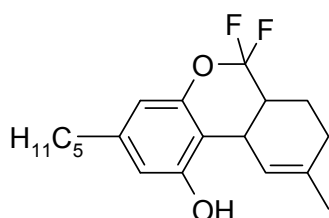
en donde

z significa CH<sub>2</sub>, S, O, NR<sup>1</sup> o NH.

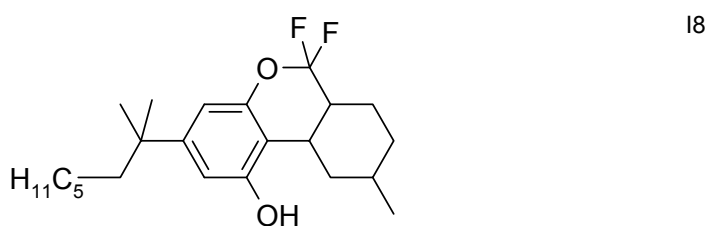
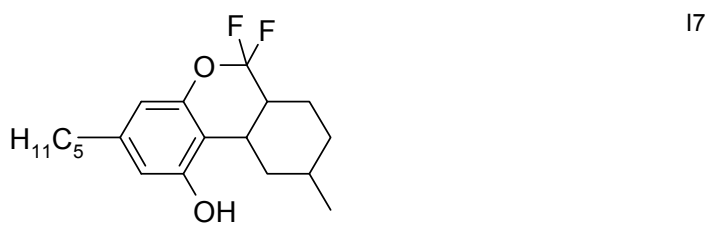
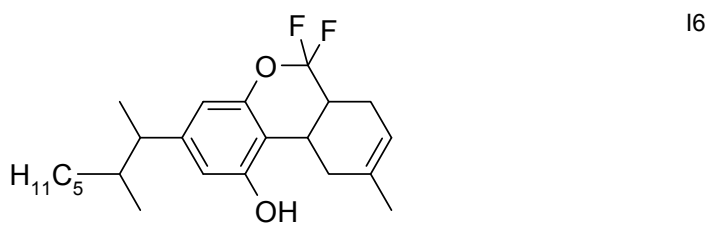
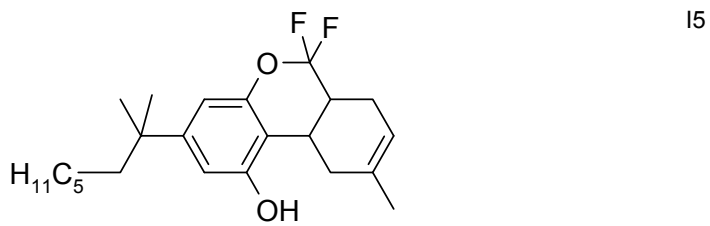
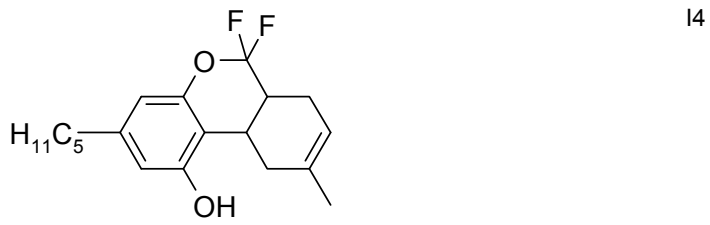
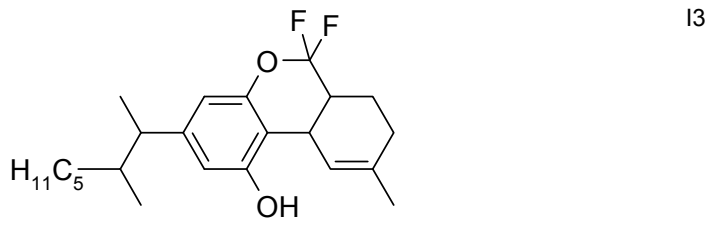
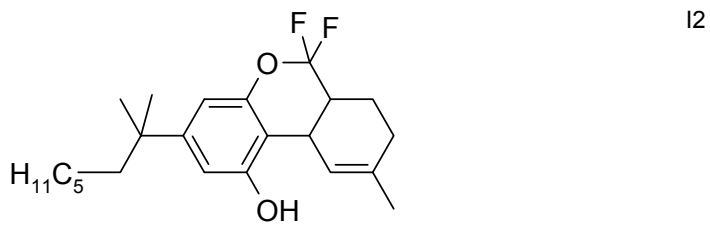
R<sup>5</sup> significa H o alquilo.

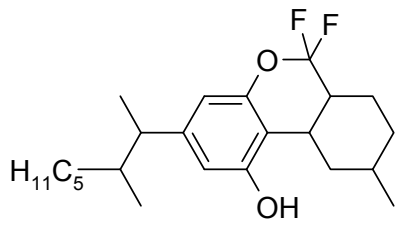
Y significa un enlace sencillo, O, S o NR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> presenta el significado antes mencionado. Con preferencia particular, Y significa O.

Se prefieren muy especialmente los siguientes compuestos I1 a I39 e la según la invención:

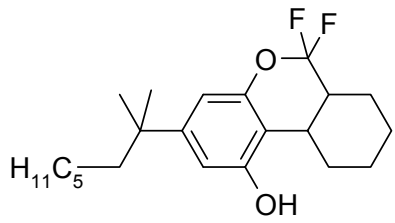


I1

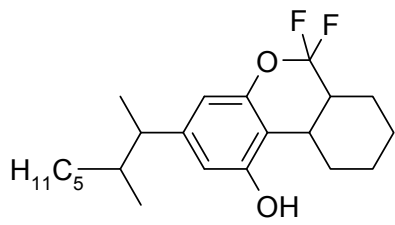




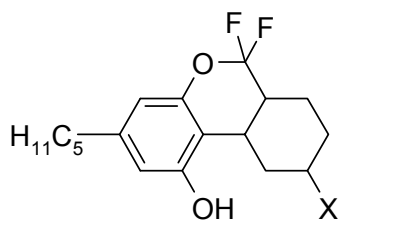
I9



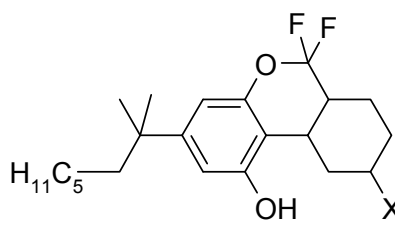
I10



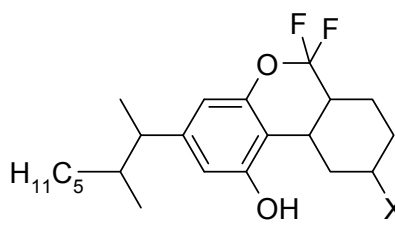
I11



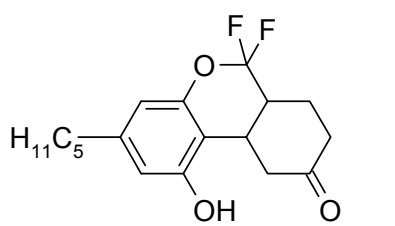
I12



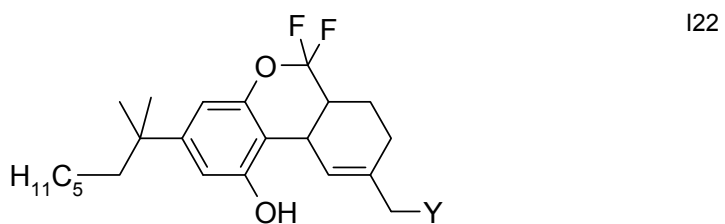
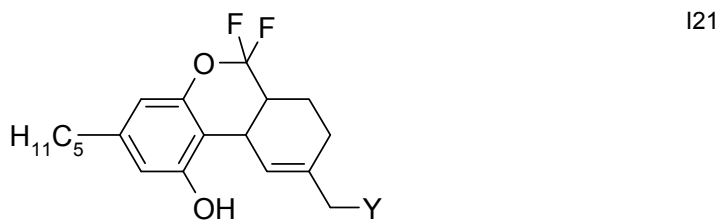
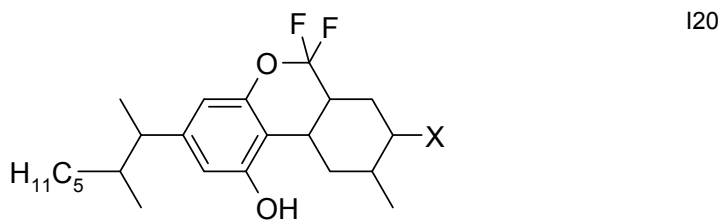
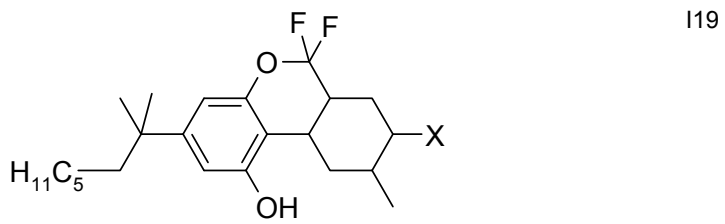
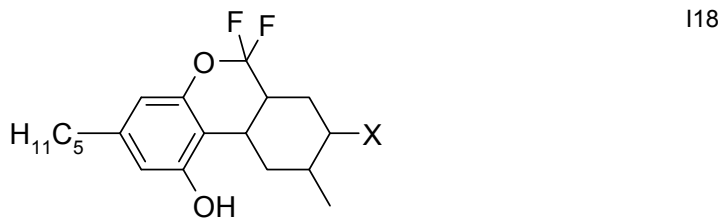
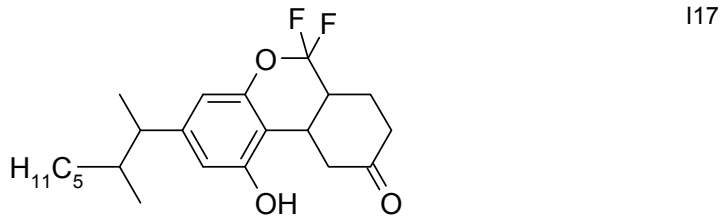
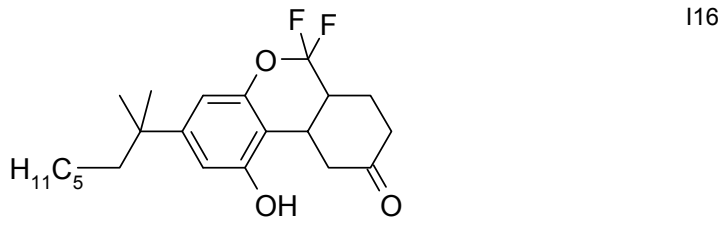
I13

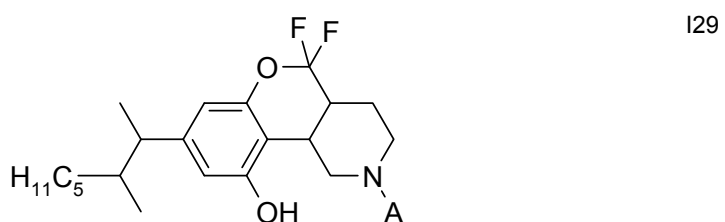
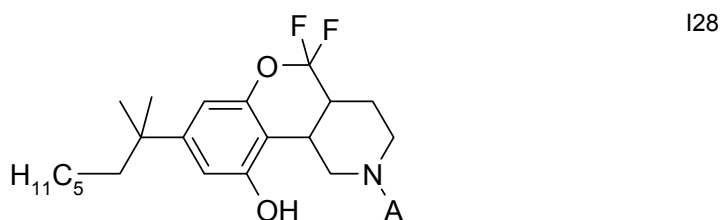
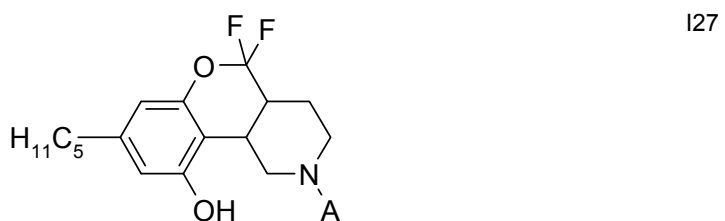
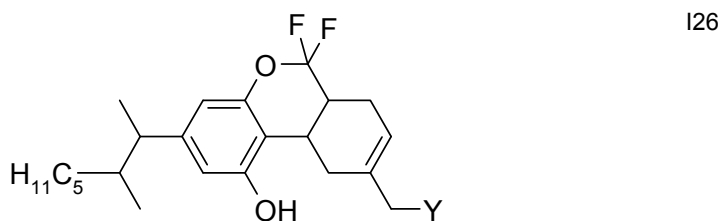
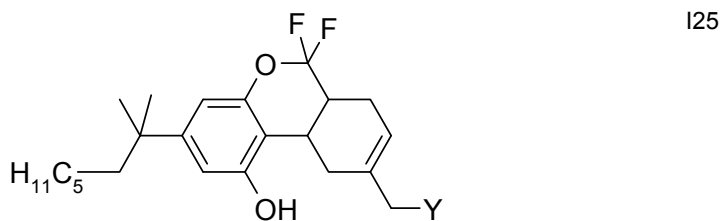
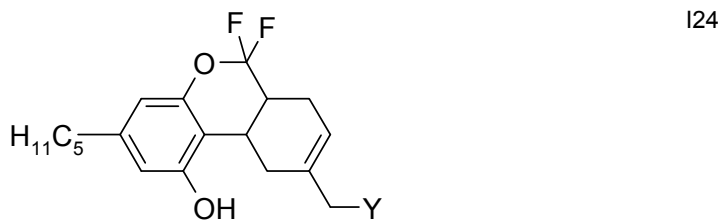
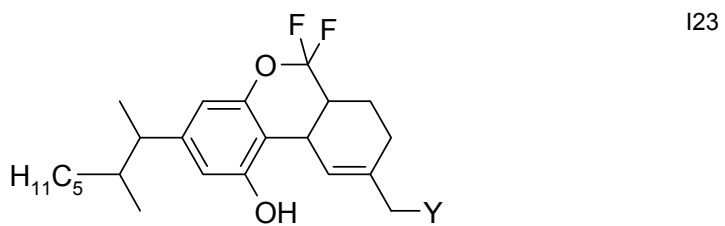


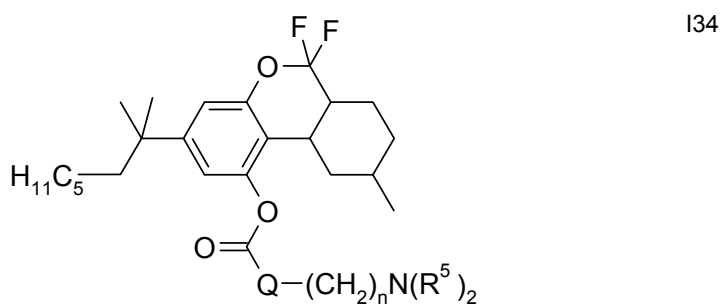
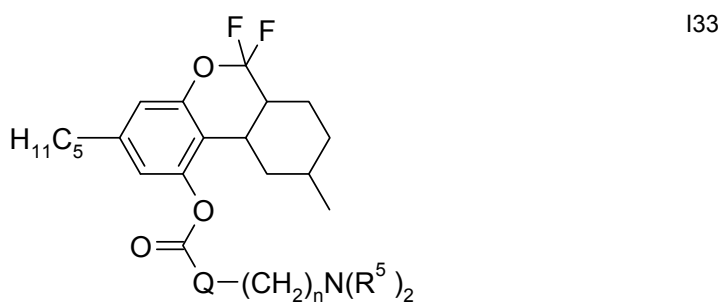
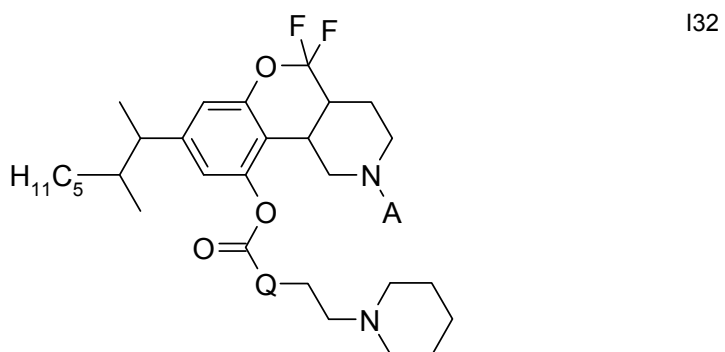
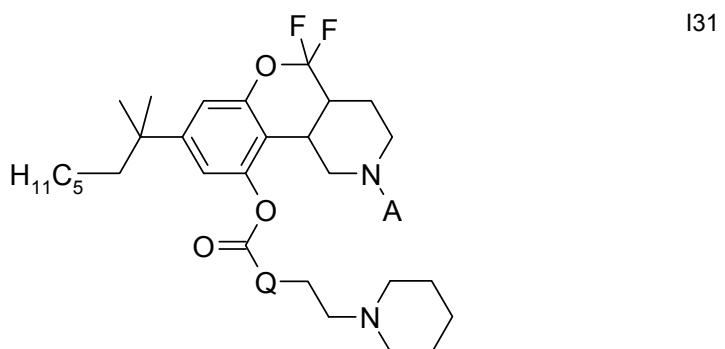
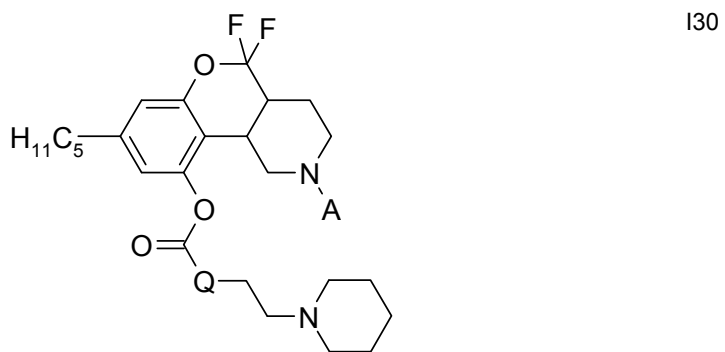
I14



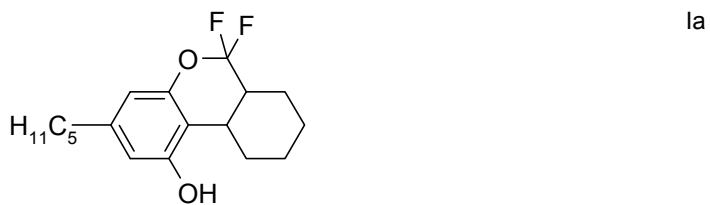
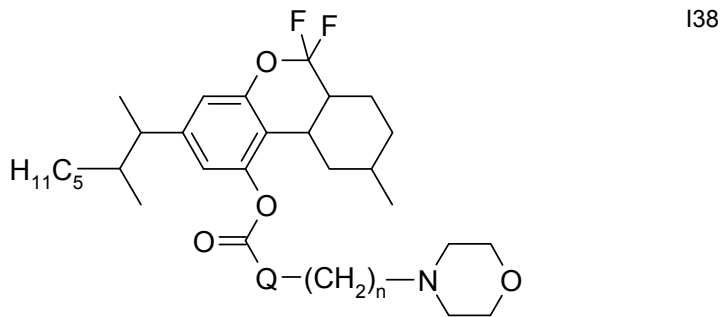
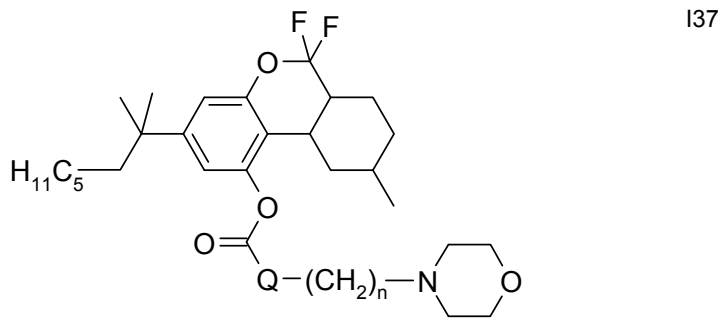
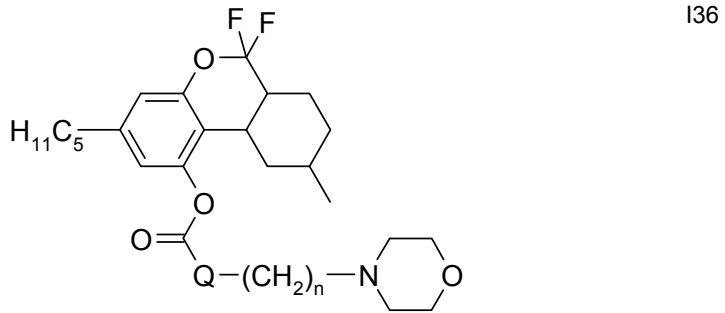
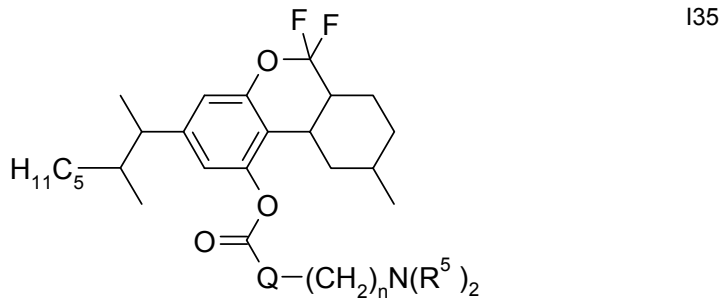
I15











en donde

X es OH, O-alquilo, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>

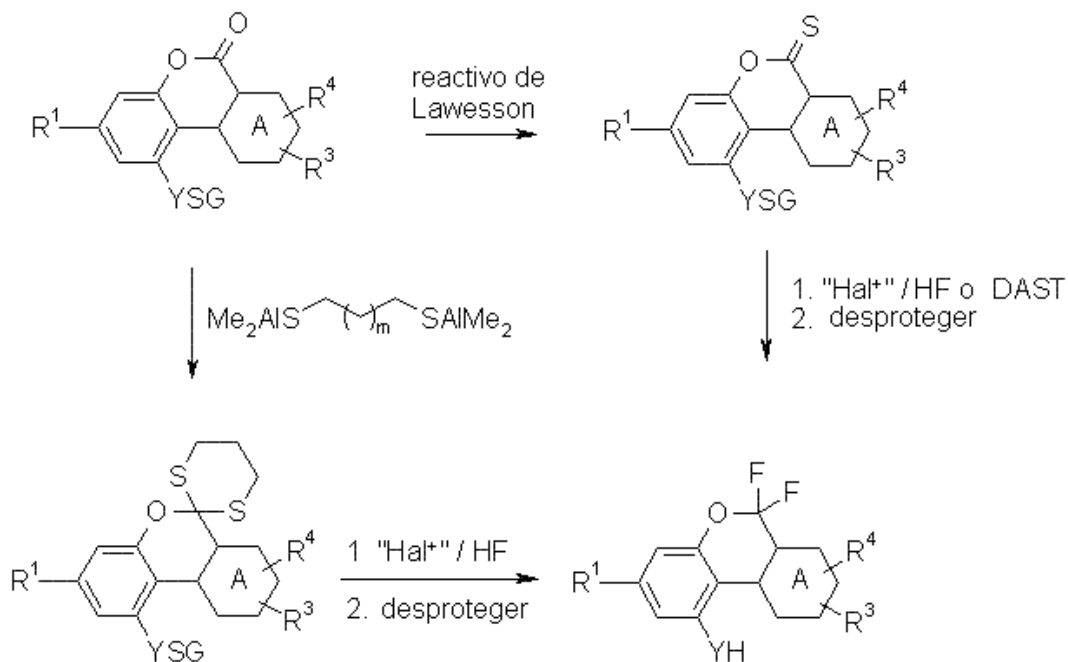
Y es OH, O-alquilo, COOR<sup>5</sup> o CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>

y

A es NHCH<sub>2</sub>C≡C-R<sup>5</sup> o NHCH<sub>2</sub>HC=CH-R<sup>5</sup>

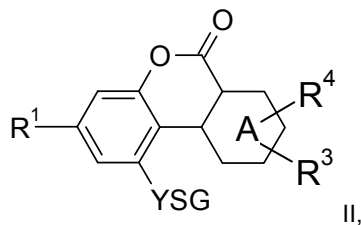
5 y R<sup>5</sup> presenta el significado antes indicado.

La invención se refiere, además, a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con el siguiente esquema:



SG = grupo protector  
 m = 0, 1  
 Hal = halógeno

Los compuestos de partida para el procedimiento de la invención son los compuestos de la fórmula II



10

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e Y se seleccionan de acuerdo con los compuestos finales de la fórmula I y SG es un grupo protector, por ejemplo, un grupo formador de éster o amida como trialkilsililo, grupo alquilcarbonilo o bencilo y en especial trimetilsililo, acetilo o bencilo.

También los nuevos compuestos de la fórmula II son objeto de la presente invención.

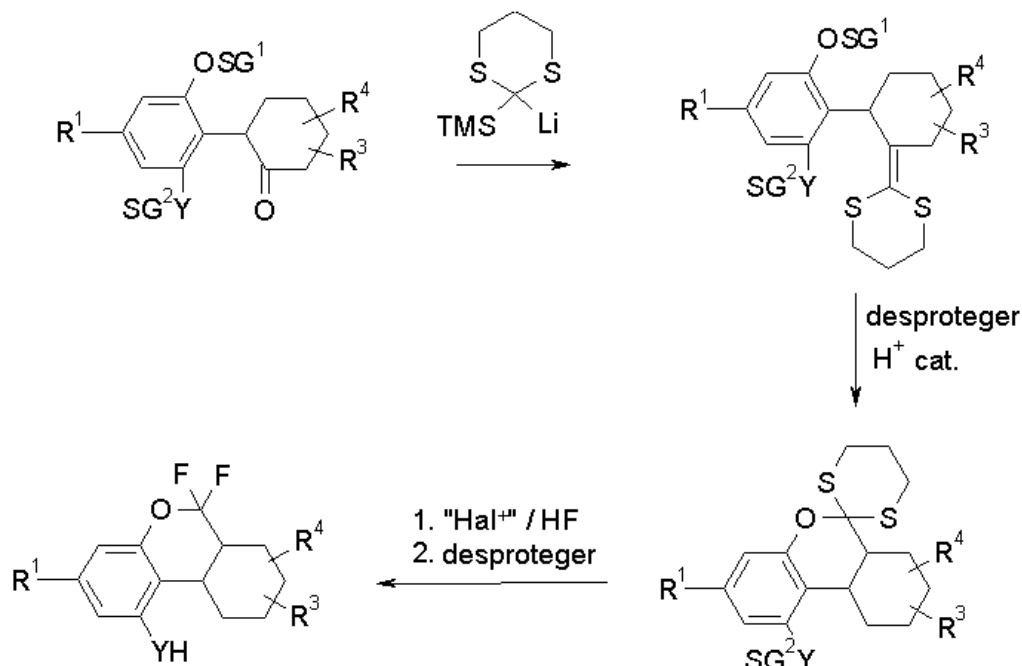
15

La invención se refiere así a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I por reacción de compuestos de la fórmula II, caracterizado por las siguientes etapas:

a) reacción de los compuestos de la fórmula II con aa) un reactivo de tionación como, por ejemplo, reactivo de Lawesson o ab) con un compuesto de la fórmula (alquilo)<sub>2</sub>Al-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-Al(alquilo)<sub>2</sub>, en donde alquilo es con preferencia metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo y en especial metilo y m es 2 ó 3.

5 b) Fluoración oxidativa de los compuestos obtenidos en aa) o ab) con un agente de oxidación, que libera equivalentes de halonio, como, p.ej, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH) o N-yodosuccinimida en presencia de una fuente de fluoruro como, p.ej., trietilamina\*3HF, o por reacción de la tionolactona obtenida en ab) con reactivos de fluoración como, p. ej., trifluoruro de dietilaminoazufre o Deoxofluor®, etc.; y posterior desprotección en los compuestos de la fórmula I.

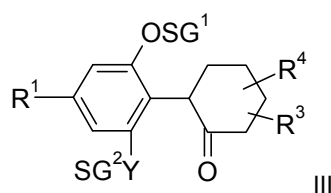
Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con el siguiente esquema:



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan de acuerdo con los compuestos finales de la fórmula I.

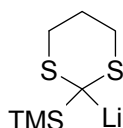
10 La invención se refiere así a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, caracterizado por las siguientes etapas:

a) reacción de un compuesto de la fórmula III



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> presentan el significado indicado con anterioridad,

15 con un compuesto de la siguiente fórmula



Fluoración oxidativa de los compuestos obtenidos en a) con un agente de oxidación, que libera equivalentes de halonio, como, por ejemplo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH) o N-yodosuccinimida en presencia de una fuente de fluoruro como, por ejemplo, trietilamina\*3HF, y posterior desprotección en los compuestos de la fórmula I.

20 Los isómeros se pueden separar por cromatografía o cristalización.

Las reacciones se producen en general en un solvente inerte.

- 5 Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroforno o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.
- 10 Los grupos lábiles son, con preferencia, Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o un alquilsulfonilo con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfonilo).
- 15 Estos radicales para la activación del grupo carboxi en típicas reacciones de acilación se describen en la literatura (p.ej., en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).
- Los ésteres activados se forman convenientemente *in situ*, por ejemplo, por adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida. La reacción se lleva a cabo en general en un solvente inerte, en presencia de un medio de unión a ácidos, con preferencia una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina, N-metilmorfolina o quinolina o un exceso del componente carboxi por reaccionar.
- 20 La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, con preferencia de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable.
- 25 El tiempo de reacción oscila, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en especial entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.
- Como solventes inertes son apropiados los mencionados con anterioridad.
- Los compuestos de la fórmula I también se pueden obtener liberando a los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales que, p.ej., contienen grupos protectores por tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.
- 30 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que responden a la fórmula I, pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, preferentemente aquellos que llevan un grupo de protección amino en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, en especial aquellos que, en lugar de un grupo HN llevan un grupo R'-N, en donde R' es un grupo protector amino, y/o aquellos que, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, llevan un grupo protector hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo -COOH, llevan un grupo -COOR", en donde R" es un grupo protector hidroxilo.
- 35 Las sustancias de partida preferidas también son los derivados de oxadiazol, que se pueden convertir en los correspondientes compuestos de amidino.
- 40 También es posible para una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos -idénticos o diferentes- estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos de protección presentes difieren entre sí, en muchos casos pueden separarse de forma selectiva.
- 45 La expresión "grupo protector amino" se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y sobre todo grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanooilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanooilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanooilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (ter-butiloxycarbonilo), 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr. Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.
- 50
- 55 La expresión "grupo protector hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para

proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección hidroxilo no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1–20 átomos de carbono, en particular 1–10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de protección hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4–metoxibencilo, p–nitrobenzoilo, p–toluensulfonilo, ter.–butilo y acetilo, prefiriéndose en especial bencilo y ter.–butilo.

Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales –según el grupo de protección usado– por ejemplo, con ácidos fuertes, ventajosamente TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido bencen– o p–toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Los solventes inertes apropiados son, con preferencia, ácidos carboxílicos, por ejemplo, orgánicos, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. También son adecuadas las mezclas de los solventes antes mencionados. Se usa TFA, con preferencia, en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa, con preferencia, en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9:1. Las temperaturas de reacción para el clivaje son ventajosamente de entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, con preferencia, de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden ser preferentemente clivados, por ejemplo, usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15–30°, el grupo FMOC puede clivarse usando una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina al 5 – 50% aproximadamente en DMF a 15–30°.

Los grupos protectores que se pueden eliminar por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino de su derivado oxadiazol) se pueden clivar, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble tal como paladio, ventajosamente en un soporte como carbón). Los solventes apropiados en este caso son aquellos que se indicaron con anterioridad, en particular, p.ej., alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tal como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo en general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, con preferencia a 20–30° y 1–10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 – 10% en metanol o al usar formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20–30°.

Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2–dicloroetano, tetracloruro de carbono, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n–propanol, n–butanol o ter.–butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil– o –monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida, N–metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.

Los ésteres se pueden saponificar, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua–THF o agua–dioxano a temperaturas de entre 0 y 100°.

Además, se pueden acilar grupos amino libres de forma usual usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilar usando un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, o hacer reaccionar con  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ , convenientemente en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre –60 y +30°.

Una base de la fórmula I se puede convertir en la sal asociada por adición de ácidos usando un ácido, por ejemplo, por reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un solvente preferentemente inerte, tal como etanol, seguido de evaporación. Los ácidos apropiados para esta reacción son, en particular, aquellos que dan sales fisiológicamente inocuas. Así, es posible usar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como, p.ej., ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, también ácidos orgánicos, en particular ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos monobásicos o polibásicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, p.ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan– o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2–hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p–toluensulfónico, ácido naftalenmono– y –disulfónico, ácido laurilsulfúrico.

Las sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, se pueden usar para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I.

Por otra parte, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en las correspondientes sales metálicas, en parti-

cular sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio).

También se pueden usar bases orgánicas fisiológicamente inocuas como, por ejemplo, etanol-amina.

5 Los compuestos de la fórmula I según la invención pueden ser quirales de acuerdo con su estructura molecular y, por ello, pueden presentarse en varias formas enantioméricas. Por ello, pueden estar en forma racémica u ópticamente activa.

10 Dado que la eficacia farmacéutica de los racematos o los estereoisómeros de los compuestos según la invención se puede diferenciar, puede desearse utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o también los productos intermediarios se pueden separar en compuestos enantioméricos por medio de acciones químicas o físicas conocidas por el especialista o aplicarse ya como tales en la síntesis.

15 En el caso de aminas racémicas, de la mezcla se forman diastereómeros por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Como agentes de resolución son apropiados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protegidos (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-benzolsulfonilprolina) o los distintos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la separación enantiomérica por cromatografía con ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o en polímeros de metacrilato derivados quiralmente, fijados en gel de sílice). Como eluyente son apropiadas mezclas de solventes acuosas o alcohólicas tales como, p.ej., hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo, en la relación 82:15:3.

20 La invención no sólo comprende los compuestos mencionados, sino también las mezclas y preparaciones que, además de estos compuestos según la invención, también contienen principios activos farmacológicos o coadyuvantes que pueden alterar la acción farmacológica de los compuestos según la invención de manera deseada.

25 Los compuestos según la invención pueden emplearse como principios activos medicamentosos en la medicina humana o veterinaria, en especial para la prevención o la terapia de enfermedades que pueden influirse con la acción de los compuestos sobre el sistema nervioso central.

30 Los compuestos según la invención se pueden usar, con preferencia especial, para el tratamiento de trastornos sexuales o aumento del rendimiento sexual, enfermedades de diarrea, dependencia de la nicotina, enfermedades inflamatorias del SCN (desmielinización, inflamación viral de la meninge, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré) y lesiones del cerebro provocadas por accidentes o traumatismo de cráneo, trastorno del apetito, es decir, dependencia de distinta índole (drogas, alcohol, azúcar), bulimia y sus eventuales consecuencias (obesidad, diabetes).

Además actúan contra hipertensión o contra estados de angustia y/o depresiones, como sedantes, tranquilizantes, analgésicos, antieméticos o antiinflamatorios.

35 La acción sobre el sistema nervioso central se puede mostrar por medio de la administración en ratas en dosis de 0,1–1000 mg/kg, con preferencia de 1–100 mg/kg. Se observan efectos tales como actividad motriz espontánea reducida, en donde la dosis necesaria depende tanto de la eficacia del compuesto como también del peso corporal del animal de ensayo.

Conforme a ello, son objeto de la invención los compuestos de las fórmulas anteriores y posteriores, así como las definidas en las reivindicaciones, incluyendo sus sales fisiológicamente inocuas como medicamentos, agentes de diagnóstico o reactivos.

40 También son objeto las correspondientes preparaciones farmacéuticas, que contienen al menos un medicamento de la fórmula I, así como eventualmente excipientes y/o coadyuvantes. Como excipientes se tienen en cuenta sustancias orgánicas o inorgánicas que son apropiadas para administración por vía enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica o para la aplicación en forma de un spray de inhalación y que no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina.

45 Para la aplicación por vía oral sirven, en especial, comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, jugos o gotas, para la aplicación por vía rectal, los supositorios, para la aplicación por vía parenteral las soluciones, con preferencia las soluciones oleosas o acuosas, también las suspensiones, emulsiones o implantes, para la aplicación tópica, ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden usar, p.ej., para la obtención de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener coadyuvantes tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y/o varios otros principios activos, p.ej., una o varias vitaminas.

55 Para la aplicación como spray de inhalación se pueden usar sprays que contienen el principio activo ya sea disuelto o en suspensión en un gas propelente o mezcla de gases propelentes (por ejemplo, CO<sub>2</sub>). En este caso, el principio

activo se usa de manera conveniente en forma micronizada, en donde pueden estar presentes uno o varios solventes adicionales fisiológicamente tolerables, por ejemplo, etanol. Las soluciones de inhalación se pueden administrar con ayuda de los inhaladores usuales.

5 Las sustancias según la invención se pueden administrar por lo general análogamente a otros análogos de TNC que se hallan en el mercado, con preferencia en dosis de entre aproximadamente 0,05 y 500 mg, en especial de entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria está comprendida, con preferencia, entre aproximadamente 0,01 y 20 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende, sin embargo, de los más diversos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la alimentación, el momento y la ruta de administración, la velocidad de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la correspondiente enfermedad para la que se usa la terapia.

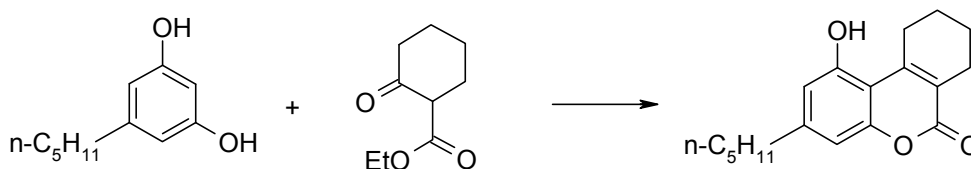
Además, los nuevos compuestos de la fórmula I se pueden usar en la biología analítica y la biología molecular.

Los siguientes ejemplos explican la invención.

### Ejemplos

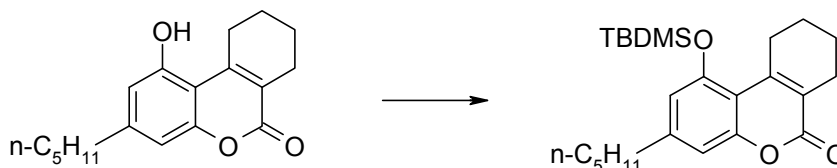
1. (6aR\*,10aS\*)-6,6-difluoro-3-metil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol

15 1.1 1-Hidroxi-3-pentil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[c]cromen-6-ona



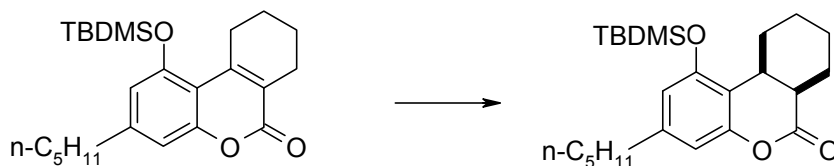
20 Se dispusieron olivetol (49,5 g, 261 mmol) y éster etílico del ácido 2-oxo-ciclohexancarboxílico (47,7 ml, 285 mmol) en tolueno y tras añadir 28,8 ml (310 mmol) de cloruro de fosforilo, se agitó durante 38 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 400 ml de agua y se agitó vigorosamente durante 30 min. El sólido amarillo precipitado se filtró y se lavó agua y tolueno. El sólido de color amarillo claro se tomó en etilmetilcetona caliente, se lava con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonado de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. La cristalización del producto crudo en acetonitrilo/tolueno proporcionó 32,7 g (82 %) de 1-hidroxi-3-pentil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[c]cromen-6-ona en forma de cristales incoloros.

25 1.2 1-ter-butildimetilsililoxi-3-pentil-7,8,9,10-tetrahidro-benzo[c]-cromen-6-ona



30 Se dispusieron 32 g (112 mmol) de 1-hidroxi-3-pentil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[c]cromen-6-ona en 200 ml de DMF, se añadieron 10 g de imidazol (145 mmol), se vertió gota a gota a 0 °C una solución de 21 g (135 mmol) de cloruro de ter-butildimetilsililo en 100 ml de DMF y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Luego se mezcló la preparación con MTB-éter, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía con heptano/acetato de etilo (6:1). Se obtuvieron 44,5 g (94 %) de 1-ter-butildimetilsililoxi-3-pentil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[c]cromen-6-ona en forma de sólido amarillo.

1.3 (6aR\*,10aS\*)-1-ter-butildimetilsililoxi-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-6-ona



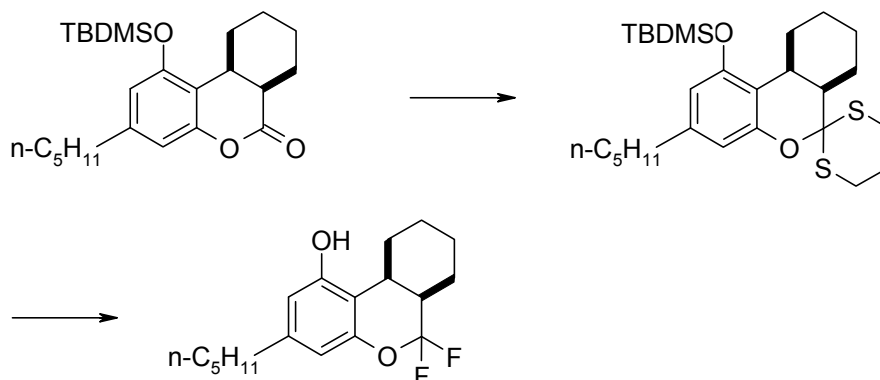
35 Se hidrogenaron 30 g (74,9 mmol) de 1-ter-butildimetilsililoxi-3-pentil-7,8,9,10-tetrahidro-benzo[c]-cromen-6-ona en THF en paladio sobre carbón hasta detención. El catalizador se filtró, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se filtró con heptano/acetato de etilo (15:1) sobre gel de sílice. Se obtuvieron 24,5 g (81 %) de (6aR\*,10aS\*)-1-ter-

butildimetilsililoxi-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]-cromen-6-ona en forma de aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 6,47$  ppm (d,  $^4J=1,3$  Hz, 1H),  $6,39$  (d,  $^4J=1,3$  Hz, 1H),  $3,11$  (ddd,  $J_{\text{cis}}=3,7$  Hz,  $J_{\text{cis}}=5,8$  Hz,  $J_{\text{trans}}=12,3$  Hz, 1H),  $2,87-2,82$  (m, 1H),  $2,50$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 2H),  $1,82$  (bt,  $^3J=6,0$  Hz, 2H),  $1,66-1,49$  (m, 6H),  $1,36-1,15$  (m, 6H),  $1,02$  (s, 9H),  $0,89$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 3H),  $0,26$  (s, 3H),  $0,25$  (s, 3H)

1.4. (6aR\*,10aS\*)-6,6-difluoro-3-metil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol



Se enfriaron 75 ml de diclorometano hasta  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió trimetilaluminio (solución 2 M en hexano, 16,25 ml, 32,5 mmol) y lentamente se añadieron gota a gota 1,57 ml (15,7 mmol) de 1,3-propanoditiol. La preparación se agitó durante otros 5 min y luego se calentó en un lapso de 30 min hasta temperatura ambiente, se dejó en agitación durante 30 min y nuevamente se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Luego se añadió lentamente gota a gota una solución de 5,6 g (13 mmol) de (6aR\*,10aS\*)-1-ter-butildimetilsililoxi-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidrobencocromen-6-ona en 25 ml de diclorometano, se dejó descongelar la preparación y se agitó luego durante 18 h a temperatura ambiente. Después de hidrolizar, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. La solución se agitó durante 2 h en presencia de 30 g de gel de sílice, se filtró y se concentró.

Se dispusieron 17,7 g (62 mmol) de DBH en 150 ml de diclorometano, se añadieron a  $-78^\circ\text{C}$  1,9 ml (62 mmol) de HF-piridina al 60% y la suspensión se agitó durante 30 min a esta temperatura. Luego se añadió lentamente una solución del compuesto ditioespiro obtenido en la primera etapa en 50 ml de diclorometano y se agitó durante 3,5 h a  $-70^\circ\text{C}$ . Tras hidrolizar con lejía de sosa al 10%, la preparación se extrajo con diclorometano, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio.

El solvente se eliminó al vacío y el residuo con heptano/acetato de etilo (20:1) se cromatógrafió en gel de sílice. El producto crudo obtenido de esta manera se hidrogenó en tetrahidrofurano/agua 2:1 en presencia de trietilamina en paladio-carbón activado hasta la detención, se filtró y se lavó con agua. Las fases acuosas se extrajeron con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatógrafió con heptano/acetato de etilo (15:1) en gel de sílice. Se obtuvo (6aR\*,10aS\*)-6,6-difluoro-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-bencocromen-1-ol en forma de aceite incoloro

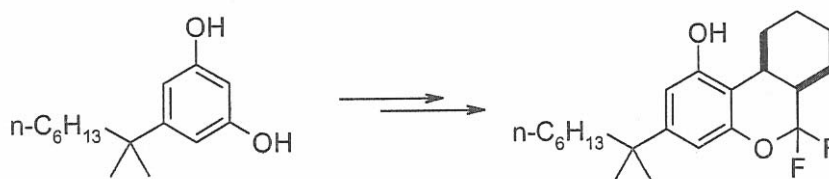
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 6,39$  (d,  $^4J=1,5$  Hz, 1H),  $6,22$  (d,  $^4J=1,5$  Hz, 1H),  $4,73$  (s, 1H),  $3,28-3,18$  (m, 1H),  $2,74$  (bt,  $J=1,9$  Hz, 1H),  $2,46$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 2H),  $2,17-2,10$  (m, 1H),  $1,93-1,83$  (m, 3H),  $1,61-1,25$  (m, 10H),  $0,89$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 3H)

$^{19}\text{F-RMN}$  (235 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = -79,70$  (dd,  $^2J_{\text{F,F}}=151,4$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}}=21,8$  Hz, 1F),  $-81,06$  (d,  $^2J_{\text{F,F}}=151,4$  Hz, 1F)

2. (6aR\*,10aS\*)-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-difluoro-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-bencocromen-1-ol





Análogamente a la síntesis descrita en el punto 1.1 a 1.3 se obtuvo, a partir de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcina, el (6aR\*,10aS\*)-3-(1,1-dimetil-heptil)-6,6-difluoro-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

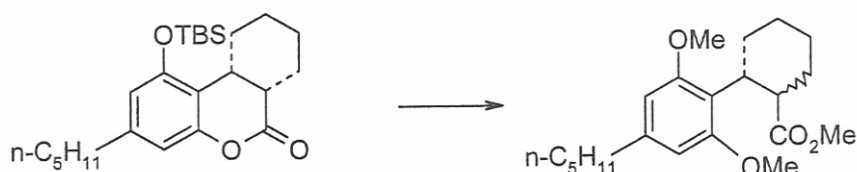
5  $\delta = 6,51$  ppm (d,  $^4J=1,8$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $^4J=1,8$  Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,28–3,19 (m, 1H), 2,74 (bt,  $J=11,3$  Hz, 1H), 2,17–2,10 (m, 1H), 1,94–1,81 (m, 4H), 1,55–1,36 (m, 8H), 1,25–1,15 (m, 8H), 1,12–1,01 (m, 3H), 0,85 (t,  $^3J=6,8$  Hz, 3H)

$^{19}\text{F-RMN}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = -79,7$  (dd,  $^2J_{\text{F,F}}=152$  Hz,  $^3J_{\text{H,F}}=22,4$  Hz, 1F),  $-81,1$  (d,  $^2J_{\text{F,F}}=152$  Hz, 1F)

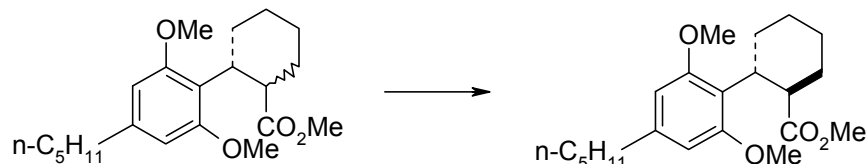
3. (6aR\*,10aR\*)-6,6-difluoro-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol

10 3.1 Éster metílico del ácido 2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-ciclohexancarboxílico



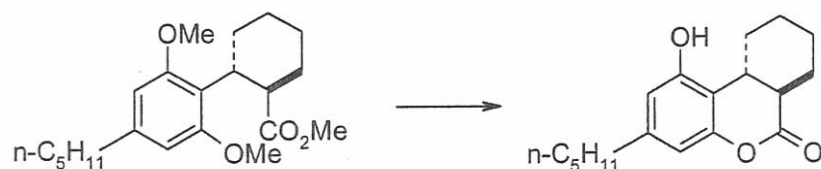
15 Se disolvieron 28,5 g (93,9 mmol) de 1-ter-butildimetilsiloxi-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]-cromen-6-ona en 600 ml de metanol y tras añadir 15,9 g (283 mmol) de hidróxido de potasio, se calentó a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se tomó en 450 ml de THF y 100 ml de DMPU y se calentó a reflujo en presencia de 5 equivalentes de yoduro de metilo durante la noche. Tras agregar 150 ml de agua, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces con MTB-éter. las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se filtró con heptano/acetato de etilo (8:1) sobre gel de sílice. Se obtuvieron 27,5 g (84%) del éster metílico del ácido 2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-ciclohexancarboxílico diastereomérico en forma de aceite amarillo.

20 3.2 Éster metílico del ácido trans-2-(2,6-dimetoxi-4-pentilfenil)ciclohexancarboxílico



25 Se disolvieron 600 mg (1,7 mmol) de éster metílico del ácido 2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-ciclohexancarboxílico en 10 ml de metanol, se añadió una solución de 200 mg (8,7 mmol) de sodio en 7,5 ml de metanol y se calentó a reflujo durante la noche. Luego se diluyó con agua, se acidificó con ácido acético y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 388 mg (75 %) de éster metílico del ácido trans-2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-ciclohexancarboxílico en forma de aceite incoloro.

3.3 (6aR\*,10aR\*)-1-hidroxi-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-6-ona

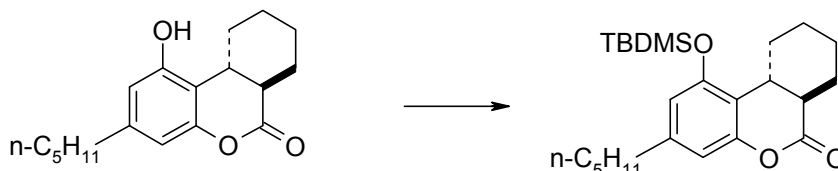


30 Se dispusieron 260 mg (0,75 mmol) de éster metílico del ácido trans-2-(2,6-dimetoxi-4-pentil-fenil)-ciclohexancarboxílico en 10 ml de diclorometano y se mezclaron a  $-70$  °C con 191  $\mu\text{l}$  (2 mmol) de tribromuro de boro. Al cabo de 20 min, se retiró el enfriamiento y la preparación se hidrolizó  $0$  °C con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía con heptano/acetato de etilo (7:1) proporcionó 100 mg (45 %) de (6aR\*,10aR\*)-1-hidroxi-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]-cromen-6-ona en forma de sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

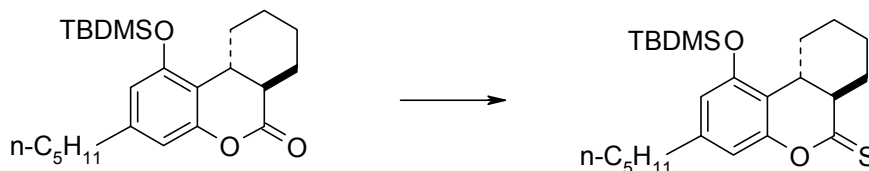
$\delta = 6,48$  (d,  $^4J=1,6$  Hz, 1H),  $6,31$  (d,  $^4J=1,6$  Hz, 1H),  $4,94$  (s, 1H),  $3,28-3,19$  (m, 1H),  $2,82$  (dt,  $J_{trans}=12,4$  Hz,  $J_{cis}=3,6$  Hz, 1H),  $2,49$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 2H),  $2,38-2,18$  (m, 2H),  $1,92-1,85$  (m, 2H),  $1,60-1,47$  (m, 3H),  $1,37-1,25$  (m, 7H),  $0,89$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 3H).

3.4. *(6aR\*,10aR\*)-1-(ter-butildimetilsililoxi)-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-6-ona*



- 5 La reacción de *(6aR\*,10aR\*)-1-hidroxi-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexa-hidrobenzo[c]cromen-6-ona* correspondiente a la síntesis descrita en el punto 1.2 proporcionó *(6aR\*,10aR\*)-1-(ter-butildimetilsililoxi)-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidrobenzo[c]cromen-6-ona* en forma de aceite incoloro.

3.5 *(6aR\*,10aR\*)-1-(ter-butildimetilsililoxi)-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-6-tiona*

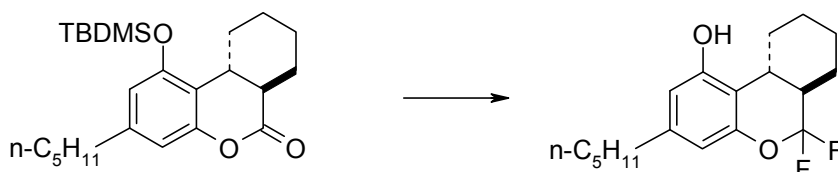


- 10 2,00 g (4,97 mmol) de *(6aR\*,10aR\*)-1-(ter-butildimetilsililoxi)-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-6-ona* se calentaron a reflujo con 4,25 g (10,2 mmol) de reactivo de Lawesson en xileno durante 17 h a  $140$  °C. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió con heptano/acetato de etilo (20:1) en gel de sílice. Se obtuvo *(6aR\*,10aR\*)-1-(ter-butildimetilsililoxi)-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-6-tiona* en forma de aceite amarillo.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 6,60$  (d,  $^4J=1,3$  Hz, 1H),  $6,43$  (d,  $^4J=1,3$  Hz, 1H),  $3,08$  (ddd,  $J_{cis}=3,5$  Hz,  $J_{cis}=5,8$  Hz,  $J_{trans}=12,2$  Hz, 1H),  $2,86-2,80$  (m, 2H),  $2,52$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 2H),  $1,87-1,70$  (m, 4H),  $1,61-1,53$  (m, 3H),  $1,36-1,25$  (m, 6H),  $1,02$  (s, 9H),  $0,89$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 3H),  $0,26$  (s, 3H),  $0,25$  (s, 3H).

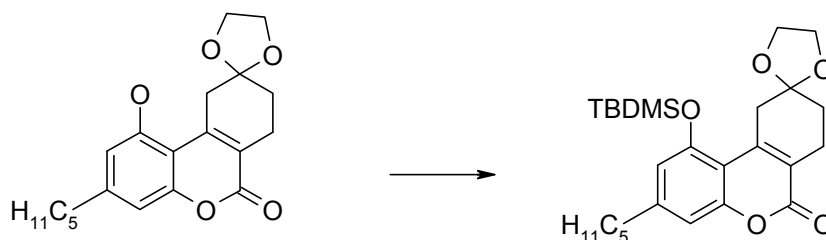
3.6 *(6aR\*,10aR\*)-6,6-difluoro-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol*



- 20 Se disolvieron 500 mg (1,19 mmol) de *(6aR\*,10aR\*)-1-(ter-butildimetilsililoxi)-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-6-tiona* en 10 ml de diclorometano y se mezclaron bajo enfriamiento con hielo con 0,4 ml (3 mmol) de DAST. Se retiró el enfriamiento y se dejó la preparación bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. Luego se vertió la preparación en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con MTB-éter. las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió con heptano/acetato de etilo (15:1) en gel de sílice. Se obtuvo *(6aR\*,10aR\*)-6,6-difluoro-3-pentil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol* en forma de aceite incoloro

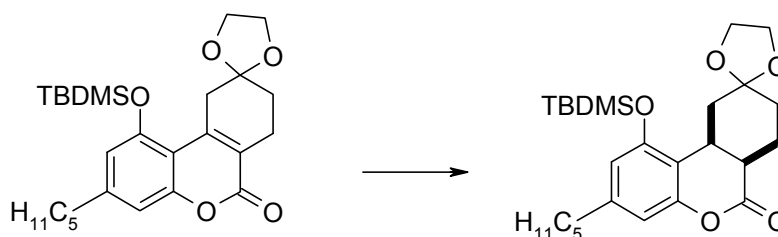
4. *(6aR\*,10aS\*)-6,6-difluoro-1-hidroxi-3-pentil-6a,7,8,10,10a-hexa-hidrobenzo-[c]cromen-9-ona*

4.1 *1-(ter-butildimetilsilil)-3-pentil-7,10-dihidro-8H-benzo[c]cromen-6,9-dion-9-etilencetal*



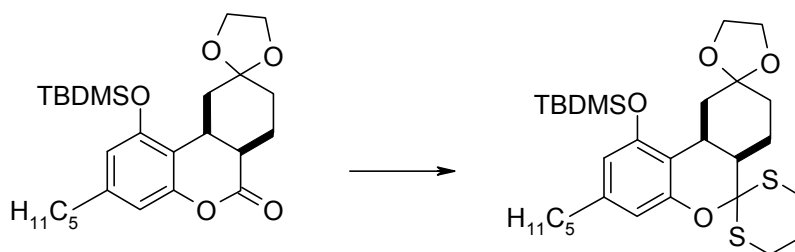
Análogamente a la síntesis descrita en el punto 1.2, se obtuvo a partir de 1-hidroxi-3-pentil-7,10-dihidro-8H-benzo[c]cromen-6,9-dion-9-etilencetal [preparado de acuerdo con R. A. Archer, W. B. Blanchard, W. A. Day, D. W. Johnson, E. R. Lavagnino, C. W. Ryan, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2277-2284] y cloruro de ter-butildimetilsililo el 1-(ter-butildimetilsililo)-3-pentil-7,10-dihidro-8H-benzo[c]cromen-6,9-dion-9-etilencetal.

5 4.2 (6aR\*,10aS\*)-1-(ter-butildimetilsililo)-3-pentil-7,8,10,10a-tetrahidro-6aH-benzo[c]cromen-6,9-dion-9-etilencetal



10 4.3 (6aR\*,10aS\*)-1-(ter-butildimetilsililo)-3-pentil-7,8,10,10a-tetrahidro-6aH-benzo[c]cromen-6,9-dion-9-etilencetal

4.3 (6aR\*,10aS\*)-1-(ter-butildimetilsililo)-3-pentil-7,8,10,10a-tetrahidro-6aH-benzo[c]cromen-6,9-dion-6-propilenditiocetal-9-etilencetal.

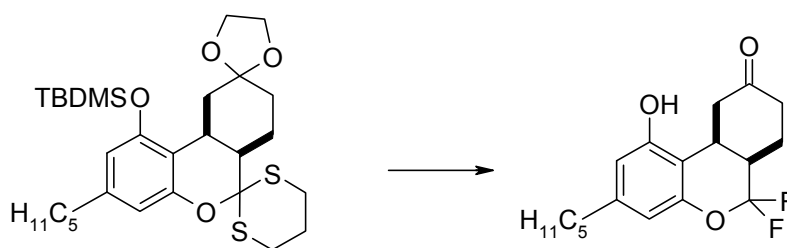


15 Se enfriaron 150 ml de diclorometano hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadieron 26 ml (51 mmol) de una solución 2 M de trimetilaluminio en hexano y lentamente se vertieron gota a gota 2,5 ml (25 mmol) de 1,3-propanoditiol. La preparación se agitó durante otros 5 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente en un lapso de 30 min, se dejó bajo agitación durante 30 min y nuevamente se enfrió hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Luego se vertió lentamente una solución de 9,9 g (21 mmol) de (6aR\*,10aS\*)-1-(ter-butildimetilsililo)-3-pentil-7,8,10,10a-tetrahidro-6aH-benzo[c]cromen-6,9-dion-9-etilencetal gota a gota en 50 ml de diclorometano, la preparación se dejó descongelar y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de hidrolizar, se extrajo la fase acuosa con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano y se agitó durante 2 min en presencia de 350 mg de p-toluensulfonato de piridinio. La solución se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice con heptano/acetato de etilo (8:1, 3:1) proporcionó (6aR\*,10aS\*)-1-(ter-butildimetilsililo)-3-pentil-7,8,10,10a-tetrahidro-6aH-benzo[c]cromen-6,9-dion-6-propilenditiocetal-9-etilencetal en forma de aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

30  $\delta = 6,32$  (d,  $^4J=1,1$  Hz, 1H),  $6,21$  (d,  $^4J=1,1$  Hz, 1H),  $3,82-3,73$  (m, 4H),  $3,01-2,97$  (m, 1H),  $2,93-2,85$  (m, 3H),  $2,44$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 2H),  $2,25-2,20$  (m, 2H),  $2,15-2,11$  (m, 2H),  $1,99$  (dt,  $J=14,0$  Hz,  $J=5,2$  Hz, 1H),  $1,86$  (dd,  $J=12,2$  Hz,  $J=3,0$  Hz, 1H),  $1,72$  (dt,  $J=14,0$  Hz,  $J=5,2$  Hz, 1H),  $1,58-1,52$  (m, 5H),  $1,34-1,25$  (m, 4H),  $0,96$  (s, 9H),  $0,88$  (t,  $^3J=7,0$  Hz, 3H),  $0,35$ (s, 3H),  $0,27$  (s, 3H).

4.4 (6aR\*,10aS\*)-6,6-difluoro-1-hidroxi-3-pentil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-benzo[c]-cromen-9-ona



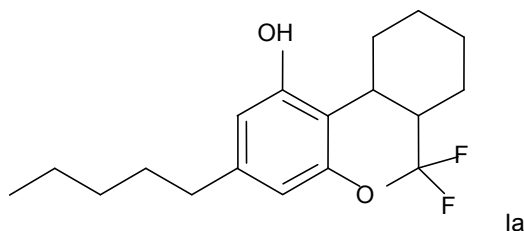
5 Se vertieron 1,82 g (3,30 mmol) del tioderivado obtenido en el punto 4.3 a  $-78^{\circ}\text{C}$  en una suspensión de 3,35 g (14,6 mmol) de N-yodosuccinimida en 100 ml de diclorometano y 0,6 ml (21 mmol) de complejo de HF-piridina al 70%, se dejó bajo agitación durante 3 h y luego se vertió en una mezcla de 100 ml de lejía de sosa al 10% y 20 ml de solución saturada de hidrógeno-sulfito de sodio. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en acetona y se dejó bajo agitación en presencia de ácido p-toluensulfónico durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se neutralizó con lejía de sosa y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía del producto crudo con heptano/acetato de etilo (3:1) en gel de sílice proporcionó la (6aR\*,10aS\*)-6,6-difluoro-1-hidroxi-3-pentil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-benzo[c]cromen-9-ona en forma de aceite amarillo.

$^{19}\text{F}$ -RMN (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = -81,0$  ppm ( $^2J = 152$  Hz, 1 F),  $-82,5$  ( $^2J = 152$  Hz,  $^3J = 20$  Hz, 1F).

15 La unión específica de ligandos a los receptores se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica que se determina en presencia de un exceso de ligandos no rotulados (ver, p.ej., MUNRO, S., THOMAS, K.L. y ABU-SHAAR, M. (1993), Molecular characterization of a periferar receptor for cannabinoids. *Nature*, **365**: 61-65. RINALDI-CARMONA, M., CALANDRA, B., SHIRE, D., BOUABOULA, M., OUSTRIC, D., BARTH, F., CASELLAS, P., FERRARA, P. y LE FUR, G. (1996), Characterization of two cloned human CB<sub>1</sub> cannabinoid receptors isoform; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**: 871-878.

20 Estos resultados se expresan como porcentaje de la unión específica comparativa en presencia de la sustancia de ensayo la.



25 Los valores de  $\text{IC}_{50}$  (concentración que es necesaria para la inhibición semimáxima de la unión específica de control) y los coeficientes de Hill ( $n_H$ ) se obtienen por análisis de regresión no lineales de las curvas de competición, en donde la adaptación de la curva se realiza según la ecuación de Hill.

Las constantes de inhibición ( $K_i$ ) se calculan de acuerdo con la ecuación de Cheng Prusoff ( $K_i = \text{IC}_{50}/1+(L/K_D)$ ).

Los valores de  $\text{IC}_{50}$  y  $K_i$  determinados para el compuesto la se indican en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ensayo	Ligando	IC <sub>50</sub> (M)	K <sub>i</sub> (M)	n <sub>H</sub>
CB1 (h)				
	Compuesto la	2,2E-06	1,9E-06	1,5
CB2 (h)				
	Compuesto la	1,4E-06	9,2E-07	0,9

Tabla 2

Los datos de las sustancias comparativas se indican en la siguiente tabla.

5

Ensayo	Ligando	IC <sub>50</sub> (M)	K <sub>i</sub> (M)	n <sub>H</sub>
CB1 (h)				
	CP55940	2,2E-09	1,9E-09	1,1
CB2 (h)				
	WIN55212-2	1,4E-09	9,2E-09	0,7

Las curvas de competición obtenidas con el compuesto la se representan en las Figs. 1 y 2.

Los siguientes ejemplos se refieren preparaciones farmacéuticas:

**EJEMPLO A: FRASCOS-AMPOLLA PARA INYECTABLES**

- 10 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a frascos-ampolla para inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada frasco-ampolla para inyectables contiene 5 mg de principio activo.

**EJEMPLO B: SUPOSITORIOS**

- 15 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

**EJEMPLO C: SOLUCIÓN**

- 20 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**EJEMPLO D: UNGÜENTO**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**EJEMPLO E: COMPRIMIDOS**

- 25 Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

**EJEMPLO F: GRAGEAS**

Análogamente al ejemplo E se prensan los comprimidos que luego se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de papa, talco, goma tragacanto y colorante.

**EJEMPLO G: CÁPSULAS**

5 Se colocan 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

**EJEMPLO H: AMPOLLAS**

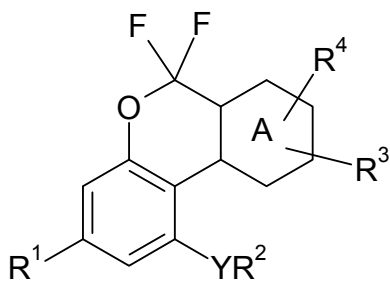
Una solución de 1 kg de un principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella bajo esterilidad. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

10 **EJEMPLO I: SPRAY DE INHALACIÓN**

Se disuelven 14 g de principio activo de la fórmula I en 10 l de solución isotónica de NaCl y se llena la solución en recipientes de pulverización usuales en los comercios con mecanismo de bombeo. La solución se puede rociar en la boca o en la nariz. Un disparo rociado (aproximadamente 0,1 ml) equivale a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

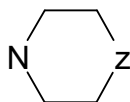
1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 A es un radical carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático con 6 miembros del anillo, en donde en el caso de radicales saturados uno o varios grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por CO,

10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son, de modo independiente entre sí, H, Hal, alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 12 átomos de C, en donde también uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por F, uno o varios grupos CH<sub>2</sub> por –C=C–, –C≡C–, C=O, –O–, –S–, –NH–, –NR<sup>1</sup>– o fenileno sustituido o no sustituido y uno o varios grupos CH<sub>3</sub> pueden estar reemplazados por



en donde z es CHR<sup>5</sup>, S, O, NR<sup>5</sup> o NR<sup>5</sup>,

Hal es flúor, cloro, bromo o yodo,

Y es un enlace simple, O, S o NR<sup>5</sup>;

15 R<sup>5</sup> es H o alquilo,

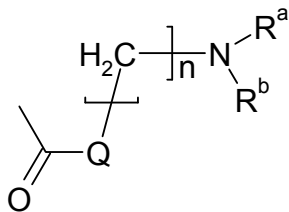
así como sus sales y solvatos, estereoisómeros fisiológicamente inocuos y sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es alquilo.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R<sup>3</sup> y/o R<sup>4</sup> son H, OH, alquilo o alcoxi.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en donde Y es O.

20 5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, en donde R<sup>2</sup> es H, alquilo o



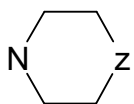
en donde

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12,

Q es O, NH, N–alquilo o CH<sub>2</sub>,

25 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> son independientemente H o alquilo,

o el grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> también es

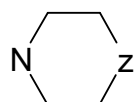


en donde

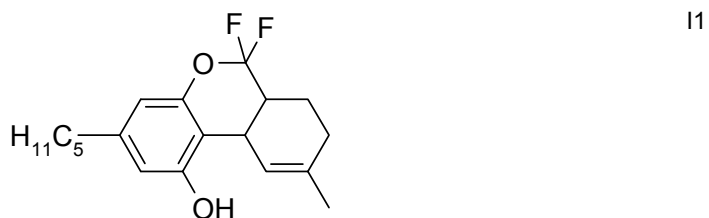
Z es CH<sub>2</sub>, S, O, NR<sup>1</sup> o NH.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Q es O.

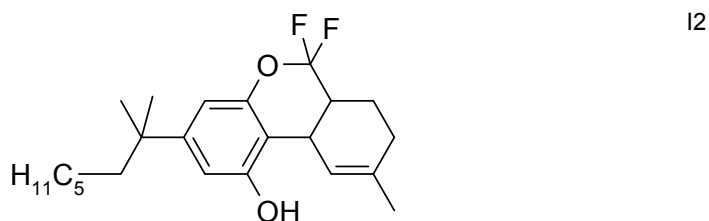
5 7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en donde el grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> es.



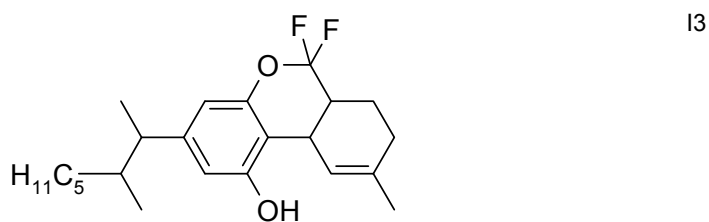
8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de las fórmulas I1 a I39 e la:



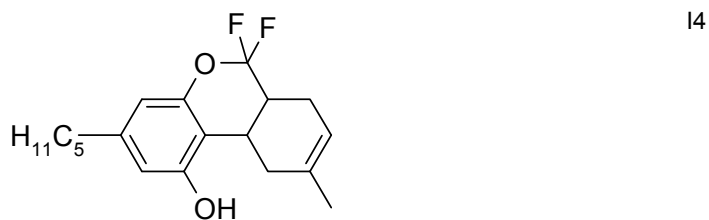
I1



I2

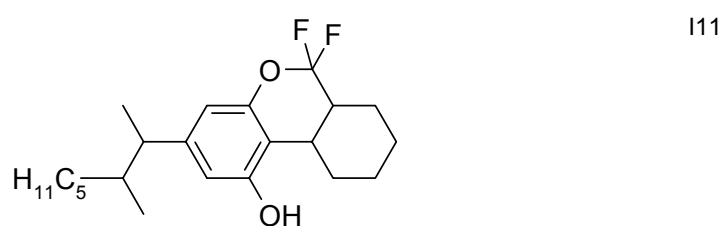
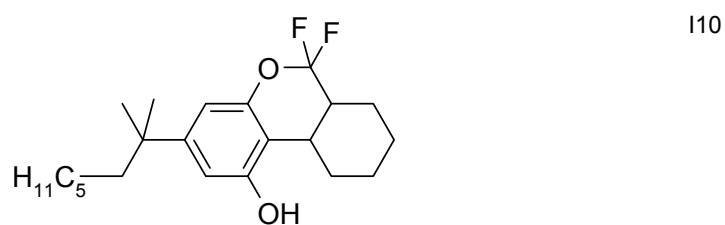
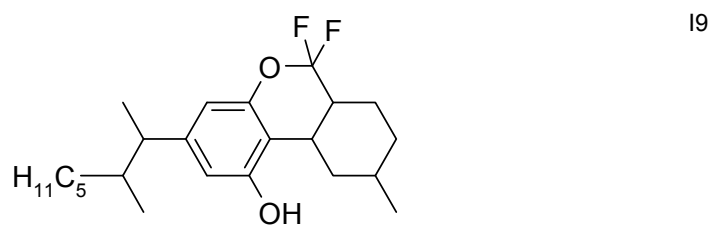
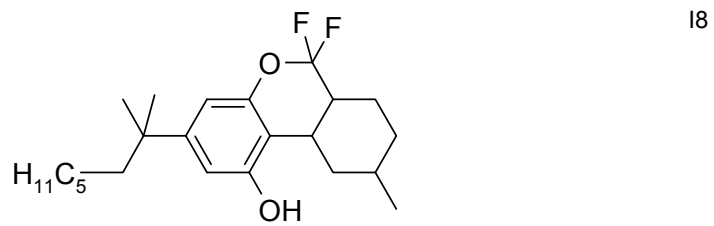
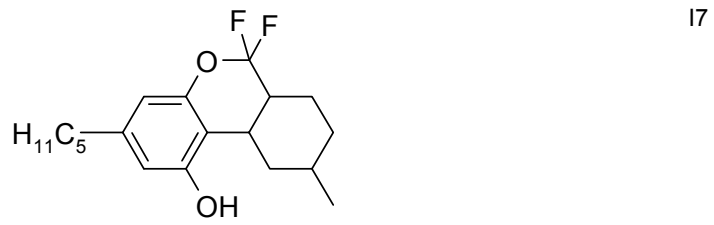
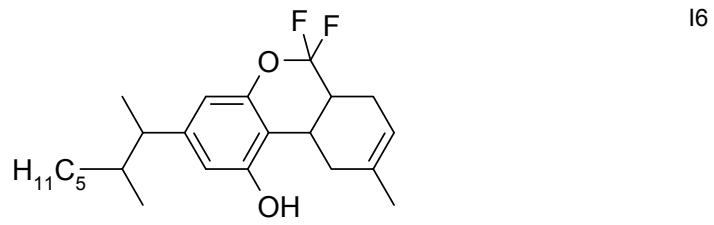
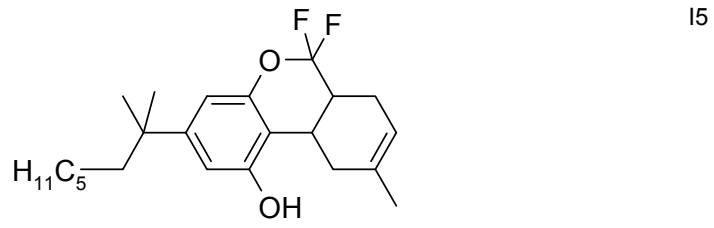


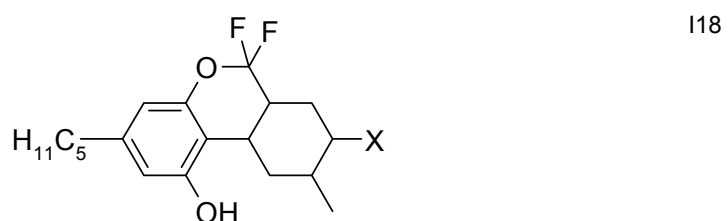
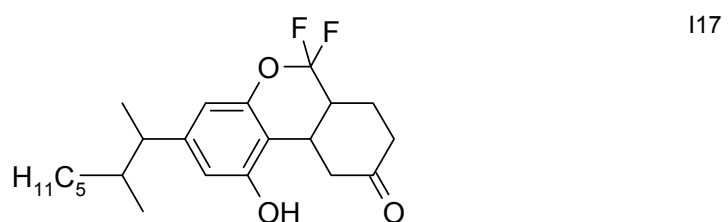
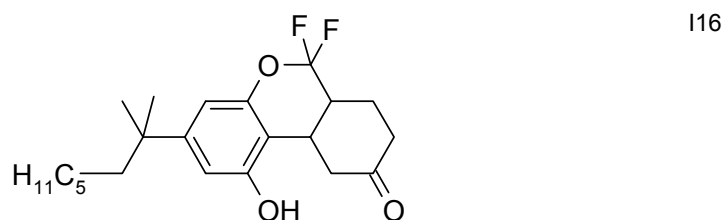
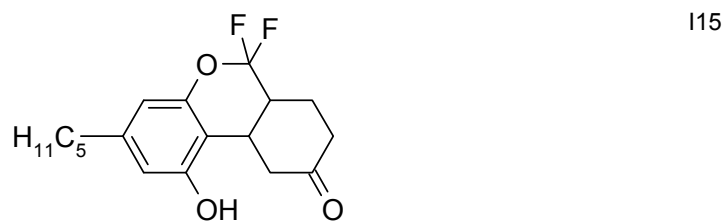
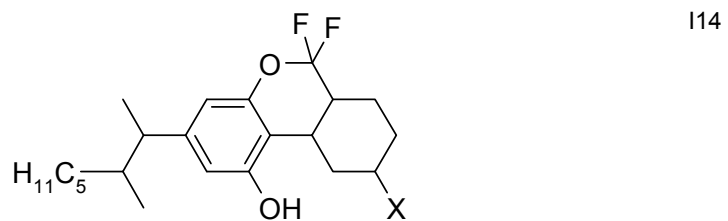
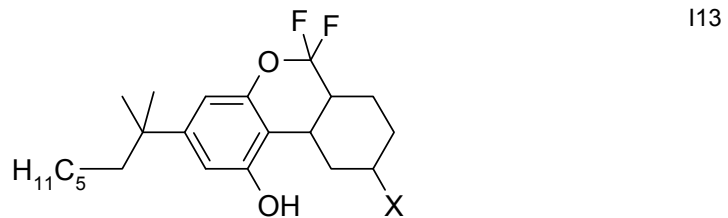
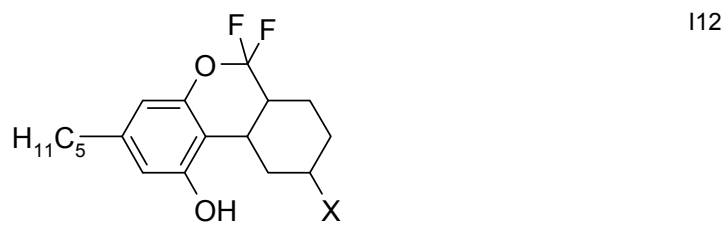
I3

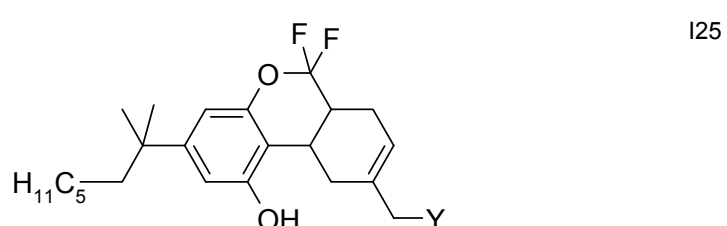
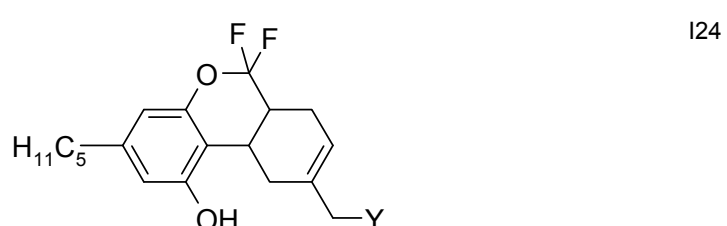
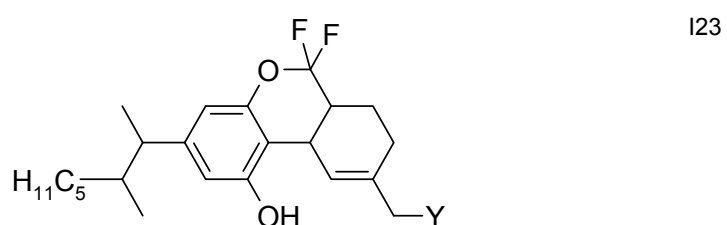
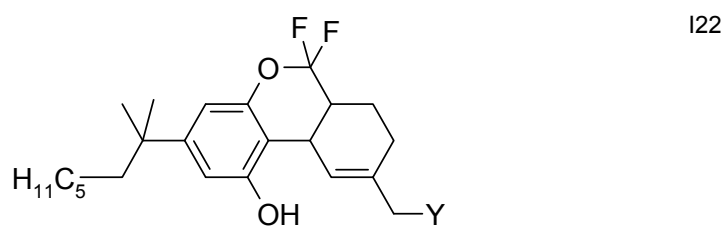
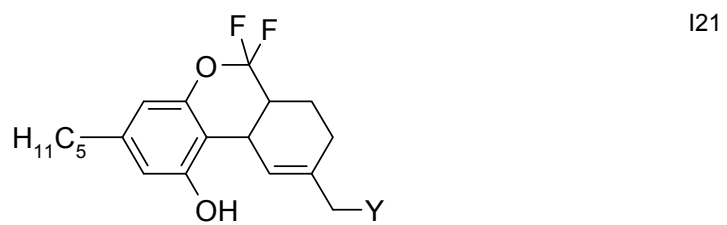
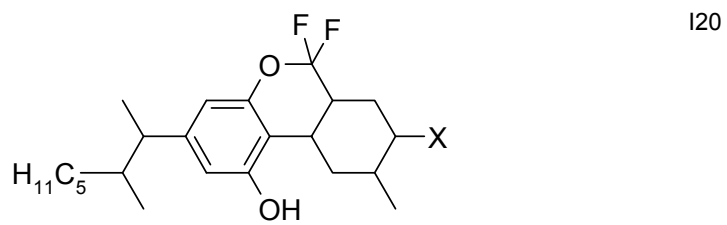
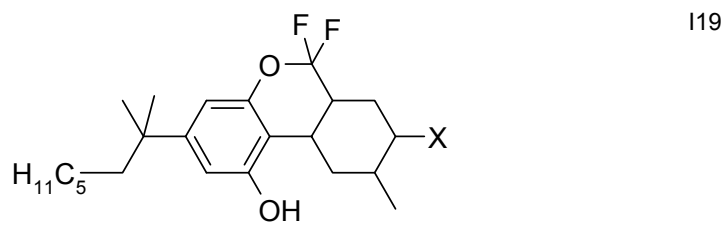


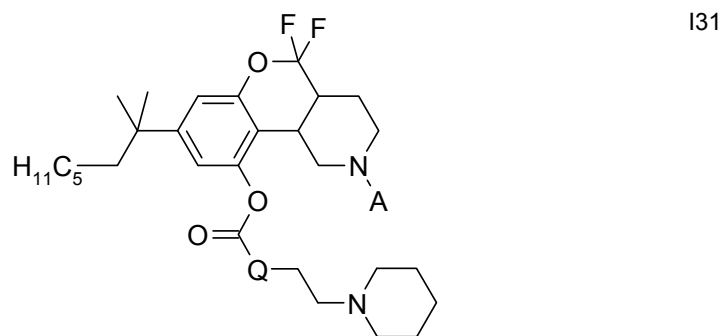
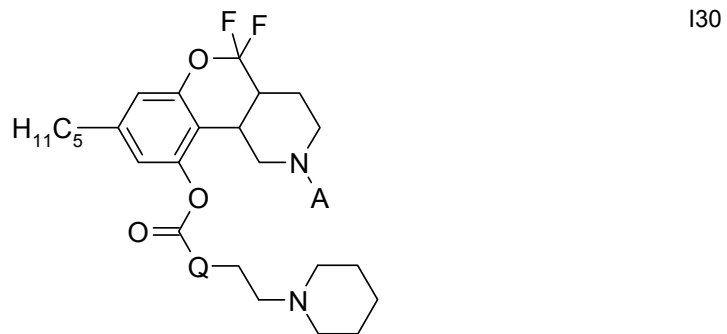
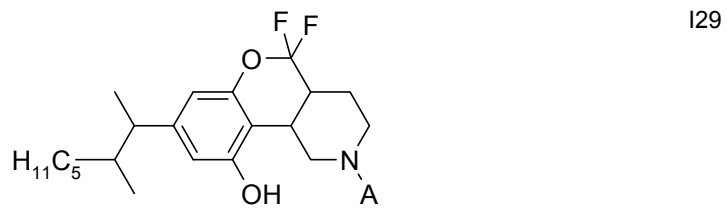
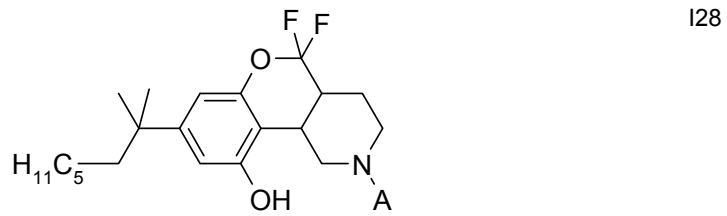
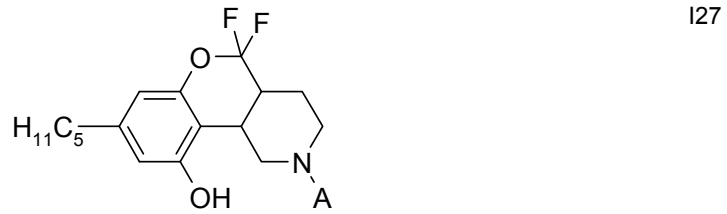
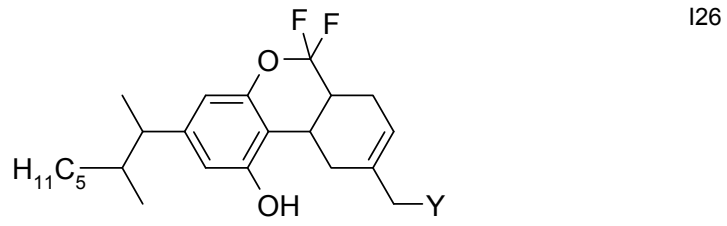
I4

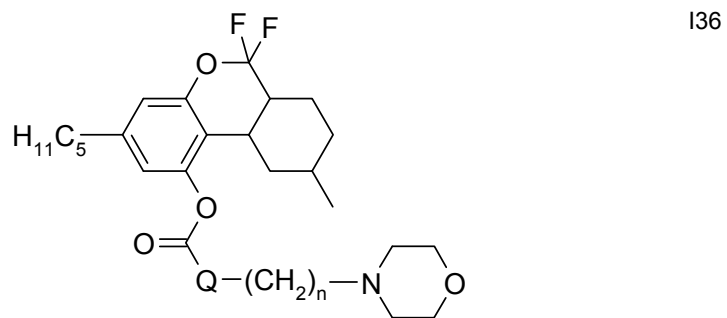
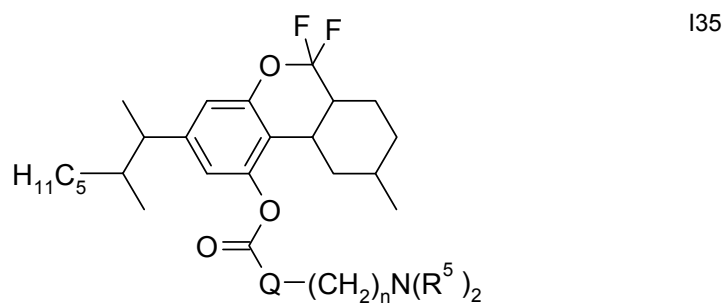
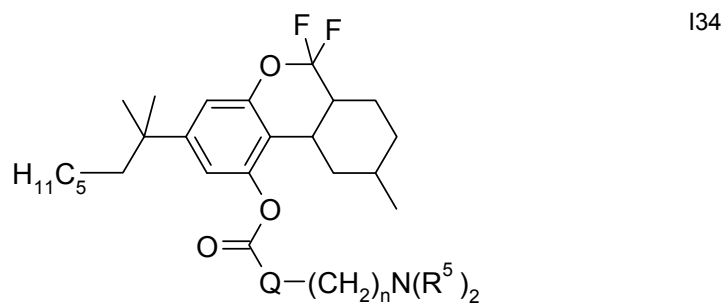
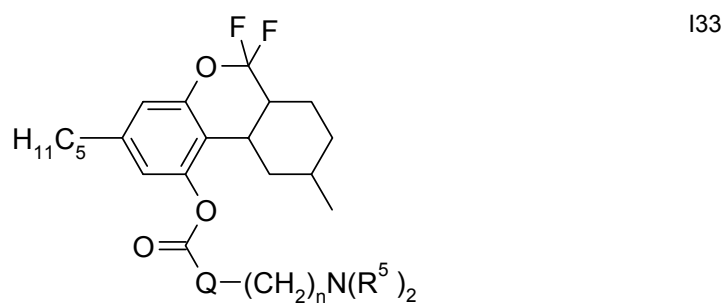
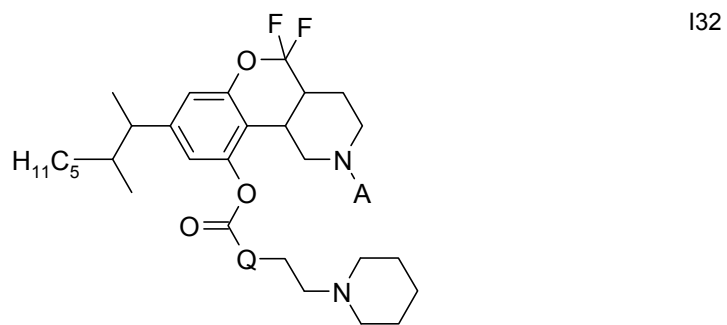


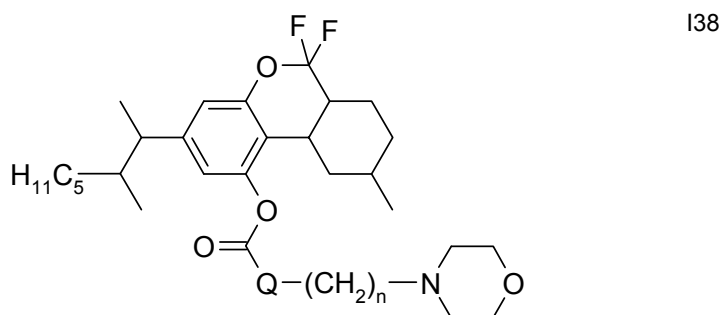
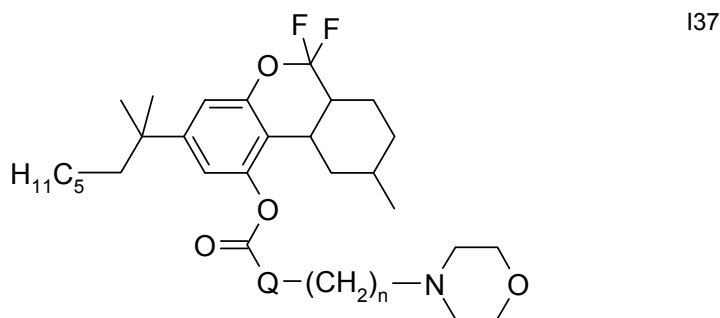




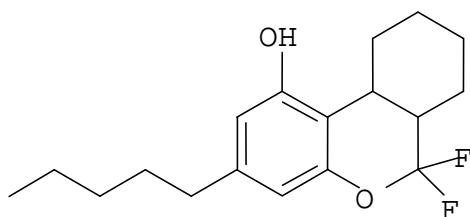




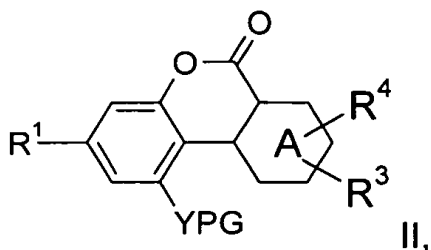




la



9. Procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I por reacción de compuestos de la fórmula II,



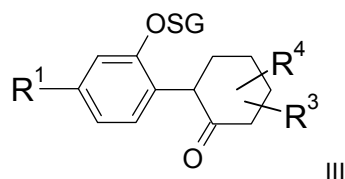
5 caracterizado por las siguientes etapas:

a) reacción de los compuestos de la fórmula II con aa) un reactivo de tiónación o ab) con un compuesto de la fórmula  $(\text{alquilo})_2\text{Al-S-(CH}_2)_m\text{-S-Al(alquilo)}_2$ , en donde alquilo es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o ter-butilo y m es 2 ó 3.

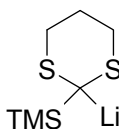
10 b) Fluoración oxidativa de los compuestos obtenidos en aa) o ab) con un agente de oxidación, que libera equivalentes de halonio, en presencia de una fuente de fluoruro, o por reacción de la tionolactona obtenida en ab) con reactivos de fluoración., y posterior desprotección en los compuestos de la fórmula I.

10. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, caracterizado por las siguientes etapas:

a) reacción de un compuesto de la fórmula III



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> presentan el significado indicado con anterioridad,  
con un compuesto de la siguiente fórmula



- 5 b) fluoración oxidativa de los compuestos obtenidos en a) con un agente de oxidación, que libera equivalentes de halonio, en presencia de una fuente de fluoruro, y posterior desprotección en los compuestos de la fórmula I.
11. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente inocuos como principios activos terapéuticos.
- 10 12. Preparación farmacéutica caracterizada por un contenido de al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales o solvatos fisiológicamente inocuos.
- 15 13. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales o solvatos fisiológicamente inocuos para utilizarse en el tratamiento o la prevención de psicosis, trastornos de angustia, depresión, aprosexia, trastornos de la memoria, trastornos cognitivos, falta de apetito, obesidad, manía, drogodependencia y trastornos neurológicos tales como procesos neurodegenerativos, demencia, distonía, espasmos musculares, temblor, epilepsia, esclerosis múltiple, lesiones cerebrales traumáticas, ataque apopléjico, Parkinson, Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, trauma craniocerebral, lesiones de la médula ósea, enfermedades neuroinflamatorias, aterosclerosis cerebral, encefalitis viral, enfermedades acompañadas de una desmielinización, así como para el tratamiento de enfermedades dolorosas incluyendo enfermedades dolorosas neuropáticas y las enfermedades de shock séptico, glaucoma, cáncer, diabetes, vómitos, náuseas, asma, enfermedades de las vías aéreas, enfermedades gastrointestinales, úlcera gástrica, diarrea y enfermedades cardiovasculares.
- 20

**CURVA DE COMPETICIÓN OBTENIDA CON  
EL COMPUESTO Ia EN EL RECEPTOR  
CB1 HUMANO**

IC50 = 2.2E-06 M  
nH = 1.5

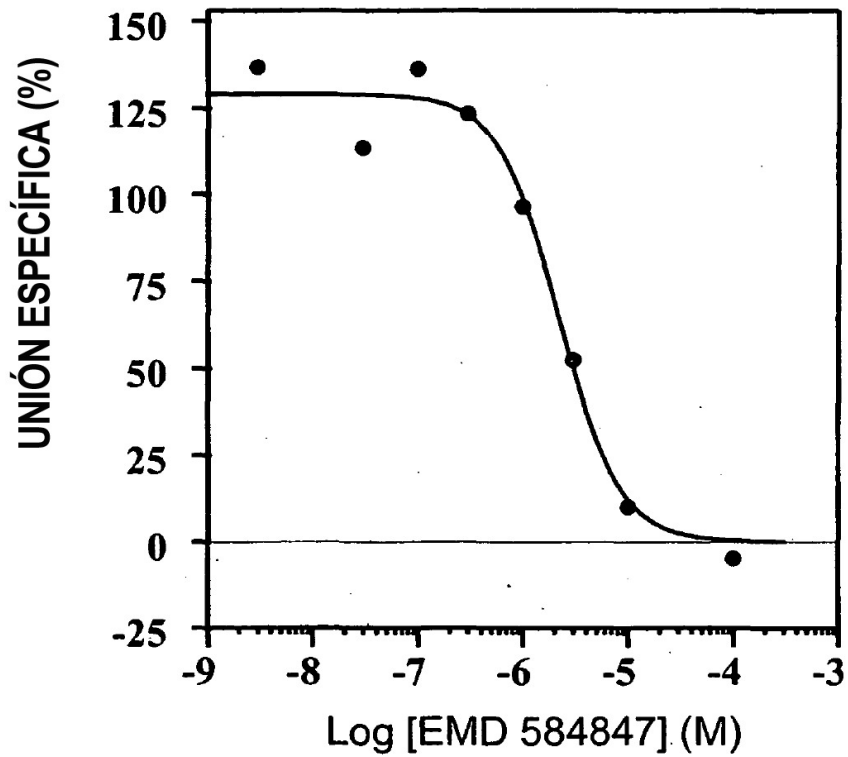


Figura 1



**CURVA DE COMPETICIÓN OBTENIDA CON  
EL COMPUESTO 1a EN EL  
RECEPTOR CB2 HUMANO**  
IC50 = 1.4E-06 M  
nH = 0.9

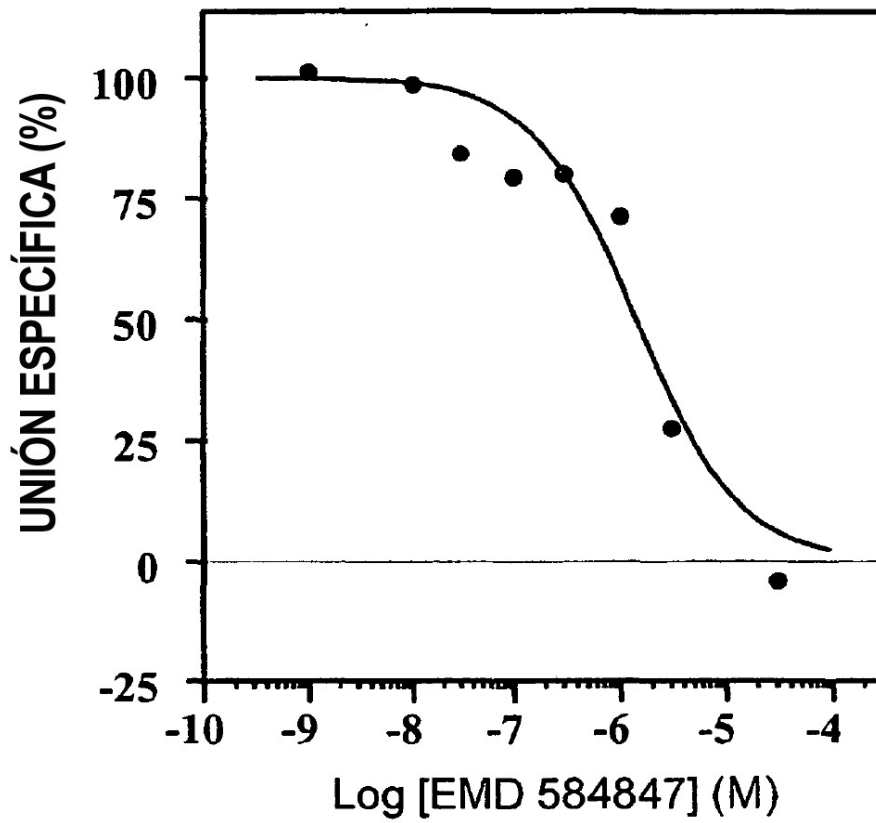


Figura 2