

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 387**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**C07D 495/10** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08715856 .4**  
96 Fecha de presentación: **19.02.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2121691**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Derivados de ciclohexano espirocíclicos**

30 Prioridad:  
**22.02.2007 DE 102007009319**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.08.2012**

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

72 Inventor/es:  
**SCHUNK, Stefan;  
SAUNDERS, Derek;  
HARLFINGER, Stephanie y  
STEUFMEHL, Sonja**

74 Agente/Representante:  
**Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 386 387 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclohexano espirocíclicos

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

10 El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno del receptor ORL1 (*Opioid-Receptor-Like* - análogo del receptor opioide) (Meunier y col., Nature 377, 1995, pp. 532-535) que forma parte de la familia de los receptores opioides y se encuentra en muchas regiones del cerebro y la médula espinal, presentando una alta afinidad por el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  y la secuencia de aminoácidos del péptido nociceptina presenta una gran similitud con las de los péptidos opioides conocidos. La activación del receptor inducida por nociceptina conduce a una inhibición de la adenilato-ciclasa mediante el acoplamiento con proteínas  $G_{i/o}$  (Meunier y col., Nature 377, 1995, pp. 532-535).

15 Después de una administración intercerebroventricular, el péptido nociceptina muestra una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en diferentes modelos animales (Reinscheid y col., Science 270, 1995, pp. 792-794). Estos resultados se pueden explicar como una inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y col., Neuroscience 75, 1996, pp. 333-337). En este contexto también se ha podido identificar una actividad ansiolítica de la nociceptina (Jenck y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

20 Por otra parte, en diferentes modelos animales también se ha podido demostrar un efecto antinociceptivo de la nociceptina, en particular después de su administración intratecal. La nociceptina tiene un efecto antinociceptivo en diferentes modelos de dolor, por ejemplo en el ensayo *Tail Flick* en ratones (King y col., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116). También se ha podido identificar un efecto antinociceptivo de la nociceptina en modelos de dolor neuropático, que es especialmente interesante teniendo en cuenta que la eficacia de la nociceptina aumenta después de una axotomía de los nervios espinales, al contrario que en el caso de los opioides clásicos, cuya eficacia disminuye bajo estas condiciones (Abdulla y Smith, J. Neurosci., 18, 1998, pp. 9685-9694).

25 El receptor ORL1 interviene además en la regulación de otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, pp. 1858-1864) y muchos otros procesos. En un artículo de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283) se refiere una sinopsis de las indicaciones o de los procesos biológicos en los que el receptor ORL1 desempeña o muy probablemente podría desempeñar una función. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la conducta alimentaria, influencia sobre los  $\mu$ -agonistas, como la morfina, tratamiento del síndrome de abstinencia, reducción del potencial de adicción a opioides, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de la distribución de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y, en consecuencia, efectos en las enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, estimulación sexual, diuresis, antinatriuresis, economía electrolítica, presión arterial, enfermedades de los reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes de las vías respiratorias, reflejo de micturición (incontinencia urinaria). También se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos.

35 Las posibilidades de utilización de los compuestos que se unen al receptor ORL1 activándolo o inhibiéndolo son correspondientemente variadas. Junto a éstos, los receptores opioides, tales como el receptor  $\mu$ , pero también los otros subtipos de estos receptores opioides, es decir,  $\delta$  y  $\kappa$ , desempeñan igualmente una función importante precisamente en el campo de la terapia del dolor, pero también en otras de las indicaciones arriba mencionadas. Por consiguiente, resulta favorable que el compuesto también tenga efectos sobre estos receptores opioides.

40 En el documento WO 2004043967 se dan a conocer derivados de ciclohexano espirocíclicos que presentan una alta afinidad por el receptor ORL1, pero también por el receptor  $\mu$ -opioide. El documento WO 2004043967 da a conocer compuestos generales donde  $R^1$  y  $R^2$  forman un anillo, pero no se cita ningún ejemplo de compuestos con este elemento estructural. Únicamente se refieren ejemplos de compuestos donde  $R^1$  y  $R^2$  son H o  $CH_3$ , siendo al menos uno de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  igual a H. Tal como se muestra mediante datos correspondientes, estos compuestos presentan una afinidad extraordinariamente alta por el receptor  $\mu$ -opioide o por el receptor ORL1.

45 El documento WO 2005066183 también da a conocer derivados de ciclohexano espirocíclicos con afinidad por el receptor  $\mu$ -opioide o por el receptor ORL1. En dicho documento también se describen compuestos donde  $R^1$  y  $R^2$  forman un anillo. Sin embargo, no se muestra ningún ejemplo de compuestos con este elemento estructural.

50 El documento WO 2006108565 también proporciona derivados de ciclohexano espirocíclicos que presentan una alta afinidad por el receptor  $\mu$ -opioide o por el receptor ORL1. En estos compuestos,  $R^1$  o  $R^2$  es H o  $CH_3$ , no siendo  $R^1$  y  $R^2$  iguales a H al mismo tiempo, o  $R^1$  y  $R^2$  forman un anillo junto con  $-(CH_2)_4-$  o  $-(CH_2)_5-$ .

55 La estabilidad metabólica es una propiedad decisiva para la eficacia de un compuesto y, en consecuencia, también para el éxito del desarrollo de un medicamento. Los compuestos dados a conocer como ejemplos en el documento WO

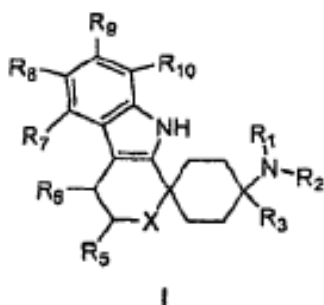
2004043967 se descomponen en el organismo a través de una N-desmetilación, entre otros procesos. A su vez, estos metabolitos son también biológicamente activos.

En el desarrollo de medicamentos se debe realizar una amplia investigación de los metabolitos activos. Por ello, resulta ventajoso desarrollar compuestos que originen pocos metabolitos.

- 5 El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar medicamentos que actúen en gran medida sobre el sistema nociceptina/receptor ORL1 y presenten una mayor estabilidad metabólica que los compuestos dados a conocer en el documento WO 2004043967.

- 10 Sorprendentemente se ha comprobado que determinados compuestos, que si bien están descritos de forma genérica en el documento WO 2004043967, no han sido dados a conocer por medio de ejemplos de tales compuestos, presentan una mayor estabilidad metabólica que los ejemplos de compuestos que sí han sido dados a conocer.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I,



donde

$R^1$  y  $R^2$  forman juntos un anillo y representan  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

- 15  $R^3$  representa alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );

- 20  $R^5$  representa =O; H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{CONR}^{13}$ ,  $\text{OR}^{13}$ ; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );

- 25  $R^6$  representa H; F, Cl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );

- 30 o  $R^5$  y  $R^6$  representan juntos  $(\text{CH}_2)_n$ , con  $n = 2, 3, 4, 5$  o  $6$ , pudiendo algunos átomos de hidrógeno individuales sustituirse también por F, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ , CN o alquilo( $\text{C}_{1-5}$ );

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );

- 35 siendo  $R^{13}$  igual a H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );

- 40  $R^{14}$  y  $R^{15}$  significan, independientemente entre sí, H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de  $\text{C}_{1-3}$ -alquilo;

o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> forman juntos CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>,

siendo R<sup>16</sup> igual a H; alquilo(C<sub>1-5</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

5 X representa O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>17</sup>; siendo R<sup>17</sup> H; alquilo(C<sub>1-5</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; COR<sup>12</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>; con R<sup>12</sup> igual a H; alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>); OR<sup>13</sup>; NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

10 en forma de racemato; 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.

15 En la unión de diferentes grupos, por ejemplo R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, y también en la unión de grupos con sus sustituyentes, por ejemplo OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> o COOR<sup>13</sup>, un sustituyente, por ejemplo R<sup>13</sup>, puede adoptar diferentes significados para dos o más grupos dentro de una sustancia, por ejemplo R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>.

Los compuestos según la invención muestran una buena unión al receptor ORL1 y al receptor  $\mu$ -opioide.

20 En el sentido de esta invención, los conceptos "alquilo(C<sub>1-8</sub>)", "alquilo(C<sub>1-5</sub>)" y "alquilo(C<sub>1-3</sub>)" incluyen grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, de 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C o de 1, 2 o 3 átomos de C, respectivamente, es decir, alcanilos(C<sub>1-8</sub>), alquenos(C<sub>2-8</sub>) y alquinos(C<sub>2-8</sub>), o alcanilos(C<sub>1-5</sub>), alquenos(C<sub>2-5</sub>) y alquinos(C<sub>2-5</sub>) o alcanilos(C<sub>1-3</sub>), alquenos(C<sub>2-3</sub>) y alquinos(C<sub>2-3</sub>). Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), propinilo (-CH-C $\equiv$ CH, -C $\equiv$ C-CH<sub>3</sub>), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexilo, hexenilo, hexinilo, heptilo, heptenilo, heptinilo, octilo, octenilo u octinilo. En el sentido de esta invención son especialmente preferentes metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

30 Para los fines de esta invención, el término "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>)" se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo tratarse de hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos) que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Ventajosamente, el cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. En el sentido de esta invención son especialmente preferentes ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 Por el concepto (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

40 En el sentido de esta invención, el término "arilo" se refiere a sistemas de anillo carbocíclicos de hasta 14 miembros de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos, entre otros: fenilos, naftilos y fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos y tetralinilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes del arilo ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del arilo. Los grupos fenilo o naftilo son especialmente ventajosos.

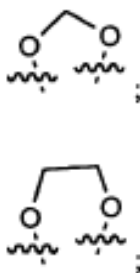
45 El término "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos. Estos heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y el heterociclo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de estar el heterociclo sustituido, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico de hasta 14 miembros de anillo. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizininilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazolinilo, fenotiazolinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de la estructura general I a través de cualquiera de los miembros del anillo posibles del grupo heteroarilo.

En relación con las definiciones de sustituyentes, el término "alquilo" significa "alquilo(C<sub>1-5</sub>)", siempre que "alquilo" no se especifique de forma más detallada.

55 En el sentido de la presente invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo" y "cicloalquilo" se entiende la sustitución de uno o más hidrógenos por F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo,

5 NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilarilo)<sub>2</sub>, N(alquilheteroarilo)<sub>2</sub>, N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(alquil-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-  
 10 alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=S)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C<sub>1-6</sub>)arilo, C(=S)alquil(C<sub>1-6</sub>)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo, CO<sub>2</sub>-alquilarilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, C(=O)N(alquilarilo)<sub>2</sub>, C(=O)N(alquilheteroarilo)<sub>2</sub>, C(=O)N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, SO-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO(O-alquilo(C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, =O, =S, debiendo entenderse por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Dado el caso, un sustituyente también puede estar sustituido a su vez; por ejemplo, -O-alquilo también incluye, entre otros, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH. En el sentido de esta invención, el alquilo o el cicloalquilo están sustituidos preferentemente con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. De forma totalmente preferente, el alquilo o el cicloalquilo están sustituidos con OH, OCH<sub>3</sub> u OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

15 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo" o "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quintuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilarilo)<sub>2</sub>, N(alquilheteroarilo)<sub>2</sub>, N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(alquil-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-cicloalquilo, S-  
 20 alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=S)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquil(C<sub>1-6</sub>)arilo, C(=S)alquil(C<sub>1-6</sub>)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo,



25 C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo, CO<sub>2</sub>-alquilarilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, C(=O)N(alquilarilo)<sub>2</sub>, C(=O)N(alquilheteroarilo)<sub>2</sub>, C(=O)N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>; alquilo, cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo; en un átomo o en caso dado en átomos diferentes (pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado). La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. En el sentido de esta invención de forma especialmente preferente el arilo o el heteroarilo están sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

30 Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados por interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden (y esto constituye también una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente compatibles, en particular sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible o un catión fisiológicamente compatible.

35 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno- como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente 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-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato, citrato y hemicitrato son especialmente preferentes.

50 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato o el citrato son especialmente

preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, 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-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

- 5 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con cationes o bases" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado)- 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, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

- 10 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente compatible" se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico fisiológicamente compatible, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

Son preferentes los compuestos de fórmula general I donde

"alquilo sustituido" o "cicloalquilo sustituido" significa alquilo o cicloalquilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y donde "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significa arilo o heteroarilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

- 20 en forma de racemato; 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.

Son preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos de fórmula general I donde

- 25 R<sup>3</sup> representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple en el anillo o no sustituido; alquilo(C<sub>1-5</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, cicloalquilo(C<sub>4-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo o bencimidazolilo, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos.

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I donde

- 30 R<sup>3</sup> representa fenilo, bencilo, fenetilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, bencimidazolilo o bencilo, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 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 sustituido de forma simple o múltiple con OH, OCH<sub>3</sub> u OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

y donde tienilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo y bencimidazolilo preferentemente no están sustituidos;

- 35 en particular fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>; tienilo, etilo, n-propilo o n-butilo, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con OCH<sub>3</sub>, OH u OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, en particular con OCH<sub>3</sub>.

En una forma de realización preferente de los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención, el grupo R<sup>5</sup> representa H, CH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>O-fenilo, pudiendo estar sustituido el fenilo con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o representa CH<sub>2</sub>OH.

- 40 Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos donde R<sup>5</sup> representa H.

También son preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos de fórmula general I donde R<sup>6</sup> significa H; metilo, etilo, CF<sub>3</sub>, bencilo o fenilo, pudiendo estar sustituido el bencilo o fenilo con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R<sup>6</sup> significa H.

- 45 También son preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-5</sub>) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, tienilo, pirimidinilo, piridilo, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>,

- 50 preferentemente uno de los grupos R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representa H; alquilo(C<sub>1-5</sub>) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>, mientras que los demás son iguales a H;

o

dos de los grupos R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-5</sub>) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>, mientras que los demás son iguales a H.

5 Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H, F, OH, Cl u OCH<sub>3</sub>.

Aquellos compuestos donde X representa O son especialmente preferentes. También son especialmente preferentes los compuestos de fórmula general I donde X representa NR<sup>17</sup>.

Son totalmente preferentes los compuestos del siguiente grupo:

10 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol] (diastereoisómero polar)

4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol] (diastereoisómero apolar)

4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol] (uno de 2 diastereoisómeros posibles)

15 1-(4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (diastereoisómero polar)

4-(acetidin-1-il)-6'-flúor-4-(tiofen-2-il)-4', 9'-dihidro-3'H-espiro [ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b] indol] 2-hidroxipropano-1,2, 3-tricarboxilato (1:1) (diastereoisómero apolar)

en caso dado también en forma de mezcla.

20 Las sustancias según la invención actúan por ejemplo sobre el receptor ORL1, que es relevante en relación con diferentes enfermedades, de modo que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por ello, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención y en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

25 Los compuestos según la invención presentan una afinidad por el receptor  $\mu$ -opioide o el receptor ORL1 comparable a la de los compuestos dados a conocer como ejemplos ilustrativos en el documento WO 2004043967. Sin embargo, en comparación con estos compuestos, son metabólicamente más estables y, en consecuencia, son especialmente adecuados para el desarrollo de medicamentos.

30 Además de al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico según 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 pulverizadores o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizadores. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención de forma retardada. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos 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.

45 La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, del 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 derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención.

50 Para todas las formas de los medicamentos según la invención arriba indicadas es especialmente preferente que el medicamento, además de al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico, 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 derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención en forma de diastereoisómero puro y/o enantiómero.

Como se puede leer en la descripción del estado actual de la técnica dada en la introducción, el receptor ORL1 ha sido identificado principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención se pueden utilizar para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

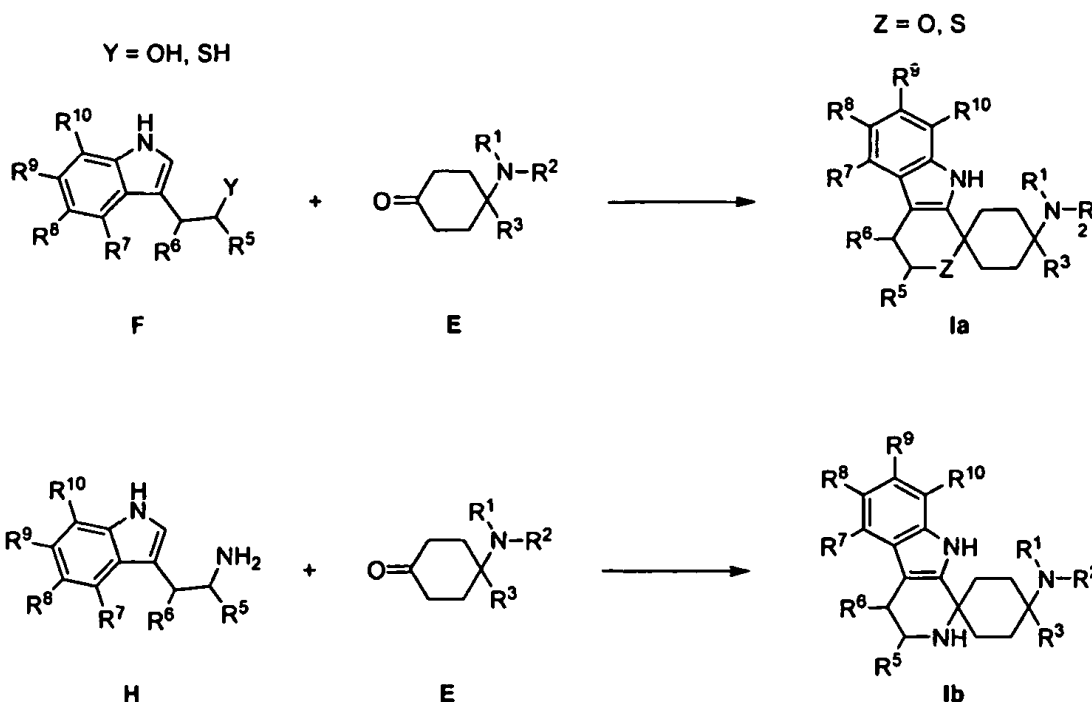
- 5 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

- Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresión, 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 de opioides.

- 20 En una de las utilidades arriba indicadas puede ser preferible que un derivado de ciclohexano espirocíclico utilizado se encuentre en forma de diastereoisómero puro y/o enantiómero, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

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

- 25 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención tal como se indica en la siguiente descripción y los ejemplos. En este contexto es particularmente adecuado un procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención donde un derivado de fórmula general E se somete a reacción con un derivado indol de fórmula general F o H.

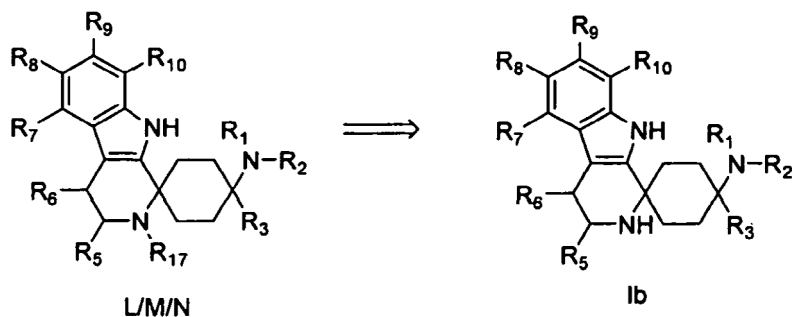


- 30 Los triptofoles de tipo F (Y = O) se pueden someter a reacciones de tipo Oxa-Pictet-Spengler y las triptaminas de tipo H se pueden someter a reacciones de tipo Pictet-Spengler conocidas con cetonas añadiendo al menos un reactivo adecuado del grupo de ácidos, anhídridos de ácido, ésteres o sales de reacción ligeramente ácida o ácidos de Lewis, para formar los productos de fórmula I. En caso de X = SH la reacción se desarrolla de forma análoga.



5 En este contexto se utiliza preferentemente al menos un reactivo del grupo de los ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos o ácidos sulfónicos o sus anhídridos correspondientes, trialquilsilil ésteres de ácidos carboxílicos, sales de reacción  
 10 ácida, ácidos inorgánicos o ácidos de Lewis seleccionados de entre el grupo consistente en trifluoruro de boro, cloruro de indio (III), tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio (III), o añadiendo al menos una sal de un metal de transición, preferentemente añadiendo al menos un triflato de un metal de transición (trifluorometanosulfonato del metal de transición), de forma especialmente preferente añadiendo al menos un trifluorometanosulfonato de un metal de transición seleccionado de entre el grupo consistente en trifluorometanosulfonato de escandio (III), trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y trifluorometanosulfonato de indio (III), en caso dado añadiendo Celite, con reactantes o reactivos unidos en fase sólida, a temperatura elevada o reducida, con o sin irradiación de microondas, en caso dado en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, por ejemplo hidrocarburos clorados o no clorados, preferentemente aromáticos, acetonitrilo; en disolventes etéricos, preferentemente en dietil éter o THF; o en nitrometano, en casos adecuados también en alcoholes o agua.

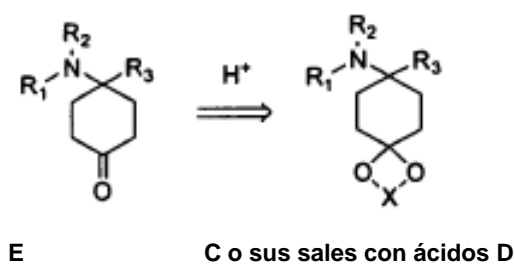
15 De forma especialmente preferente se utiliza *para*-toluensulfonato de piridinio, pentóxido de fósforo en presencia de Celite, borotrifluoruro-eterato, ácido trifluoroacético, tetraisopropil éster de ácido ortotitánico junto con ácido trifluoroacético, trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, éster polifosfato, ácido *p*-toluensulfónico, ácido clorhídrico HCl gas, ácido sulfúrico junto con tampón acetato, tetracloruro de estaño.



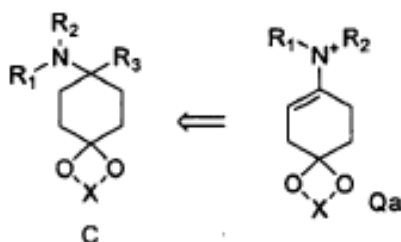
20 Las aminas secundarias de tipo Ib se pueden acilar, sulfonilizar o carbamoylar mediante procedimientos conocidos por los especialistas para obtener compuestos tipo **L/M/N**. Estas reacciones se llevan a cabo preferentemente a temperatura elevada, de forma especialmente preferente bajo irradiación con microondas.

Un método de este tipo conocido por los especialistas puede consistir en la reacción con un anhídrido o un ácido bajo adición de una base, por ejemplo trietilamina.

**Síntesis de los constituyentes cetónicos**

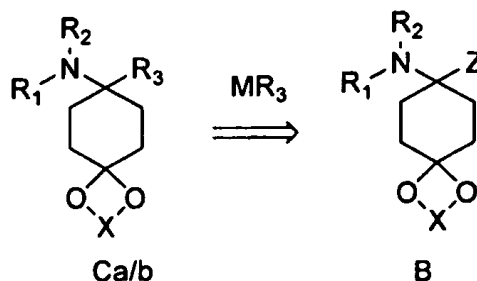


25 Los compuestos de fórmula E se pueden liberar a partir de los acetales C correspondientes, o a partir de sus sales D, mediante desprotección con ácidos de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas. En este contexto, X se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo, alquilo/alquilideno/ alquilideno sustituido con arilo o alquilo  
 30 (saturado / insaturado)



También se pueden obtener aminoacetales **C** con dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas mediante adición de carbonos nucleófilos en sales de enaminas **Qa**, preferentemente con compuestos organometálicos en disolventes inertes.

La producción de iminas se da a conocer en la literatura.



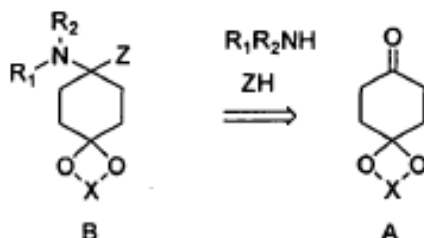
5

En general, también se pueden obtener acetales **C** mediante sustitución de grupos salientes **Z** adecuados en las estructuras de fórmula **B**.

Los grupos salientes consisten preferentemente en grupos ciano; grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos salientes adecuados son 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y pirazol-1-ilo (Katritzky y col., Synthesis 1989, 66-69).

10 Un método especialmente preferente para obtener compuestos de estructura **C** es la reacción de aminonitrilos **B** con compuestos organometálicos correspondientes, preferentemente compuestos de Grignard, preferiblemente en éteres, preferentemente a TA (temperatura ambiente). Los compuestos organometálicos se pueden obtener comercialmente o se pueden producir mediante métodos conocidos.

15 Otro método especialmente preferente para obtener compuestos de estructura **C** es la reacción de aminotriazoles **B** con compuestos organometálicos correspondientes, preferentemente compuestos de Grignard, preferiblemente en éteres, preferentemente a TA. Los compuestos organometálicos se pueden obtener comercialmente o se pueden producir mediante métodos dados a conocer en la literatura.



20 Las estructuras de fórmula **B** se pueden preparar por reacción de las cetonas **A** con aminas y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H adecuados son, por ejemplo, ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Un método especialmente preferente para obtener compuestos de estructura **B** es la reacción de cetonas con cianuros metálicos y la amina correspondiente en presencia de un ácido, preferentemente en un alcohol, a temperaturas de -40 a 60°C, preferentemente a temperatura ambiente con cianuros de metales alcalinos en metanol.

25 Otro método especialmente preferente para obtener compuestos de estructura **B** es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la amina correspondiente en presencia de compuestos deshidratantes, preferentemente utilizando un separador de agua a temperatura elevada en un disolvente inerte o utilizando un tamiz molecular u otro agente secante. Análogamente, también se pueden introducir estructuras análogas a **B** con benzotriazol o pirazol en lugar de grupos triazol.

30 Los compuestos de fórmulas generales **F** y **H** se pueden obtener comercialmente, o su preparación es conocida en el estado actual de la técnica o se puede derivar del estado actual de la técnica de forma evidente para los especialistas. En este contexto son particularmente relevantes las siguientes citas: Jirkovsky y col., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck y col., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada y col., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden y col., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer y col., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini y col. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 - 5389; Davis y col., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi y col., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave y col.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz y col.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac y col. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ma y col. J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato y col. J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5 - 8.

35

**Ejemplos**

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, pero no limitan la idea general de la misma.

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

5 La indicación "éter" significa dietil éter, "EE" 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.

10 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.

15 **Constituyente cetónico 1:** 4-acetidin-1-il-4-fenilciclohexanona

1ª Etapa: 8-acetidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo

20 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (8,1 ml), metanol (4,9 ml) y acetidina (8,5 g, 10 ml, 149 mmol) se añadió bajo enfriamiento con hielo primero 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (4,84 g, 31 mmol) y después cianuro de potasio (4,85 g, 74,4 mmol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, después se combinó con agua (50 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

*Rendimiento:* 6,77 g (98%), aceite.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,45-1,63 (m, 4H); 1,67-1,82 (m, 4H); 1,99 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,21 (t, 4H, J = 7,1 Hz); 3,86 (s, 4H).

2ª Etapa: 1-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)acetidina

25 Una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (12 ml, 24 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución de 8-acetidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (2,20 g, 9,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de añadir una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (5 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:1).

30

*Rendimiento:* 670 mg (25%), aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,27-1,40 (m, 2H); 1,55-2,00 (m, 8H); 2,86 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,76-3,89 (m, 4H); 7,24-7,45 (m, 5H).

3ª Etapa: 4-acetidin-1-il-4-fenilciclohexanona (constituyente cetónico 1)

35 Una solución de 1-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)acetidina (370 mg, 1,3 mmol) en acetona (30 ml) se mezcló con ácido clorhídrico 6N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Por adición de lejía de sosa 5N se ajustó a pH 10 y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

*Rendimiento:* 274 mg (92%), sólido blanco, *Punto de fusión:* no determinable.

40 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,67 (td, 2H, J = 13,8, 6,9 Hz); 1,95-2,13 (m, 4H); 2,20-2,33 (m, 2H); 2,40-2,47 (m, 1H); 2,52-2,57 (m, 1H); 2,94 (t, 4H; J = 6,9 Hz); 7,28-7,47 (m, 5H).

**Constituyente cetónico 2:** 4-pirrolidin-4-il-4-fenilciclohexanona

1ª Etapa: 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo

45 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (17 ml) y metanol (10 ml) se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, pirrolidina (22,5 ml, 0,306 mol), ciclohexano-1,4-diona-monoetilencetal (10,0 g, 0,064 mol) y cianuro de potasio (10,0 g, 0,15 mol). La mezcla se agitó durante 74 horas a temperatura ambiente y a continuación, después de añadir agua (80 ml), se extrajo con dietil éter (4 x 70 ml). Después de concentrar la mezcla, el residuo se recogió en diclorometano (70 ml) y se

secó con sulfato de magnesio durante una noche. La fase orgánica se concentró y se obtuvo el cetal 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 65-67°C y un rendimiento del 68% (10,2 g).

2ª Etapa: Clorhidrato de 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina

5 A una solución 1,82M de cloruro de fenilmagnesio en THF (70 ml, 0,127 mol) se añadió, bajo argón y enfriamiento con hielo, en un plazo de 15 minutos, el aminonitrilo 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (10,0 g, 42,6 mmol) disuelto en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Para elaborar la mezcla de reacción se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y después se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (709 ml) y con una disolución saturada de NaCl (70 ml), y se concentró. Quedó una pasta de cristal amarilla (11,8 g) que, además del producto deseado, también contenía el cetal 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (70 ml) y se mezcló con  $\text{CSiMe}_3$  (8 ml, 0,063 mol) bajo enfriamiento con hielo. Después de 6 horas de reacción se pudo aislar el clorhidrato de 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 43% (5,9 g).

15 3ª Etapa: 4-pirrolidin-4-il-4-fenilciclohexanona (constituyente cetónico 2)

El clorhidrato de 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina (5,8 g, 17,9 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 7,5N (16 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml), la fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con lejía de sosa 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se concentró. Se pudo aislar la cetona 4-pirrolidin-4-il-4-fenilciclohexanona en forma de un sólido amarillo con un punto de fusión de 75-79°C y un rendimiento del 96% (4,1 g).

**Constituyente cetónico 3:** 4-butil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanona

1ª Etapa: 1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol

25 A una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (3,9 g, 25 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió pirrolidina (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) y tamiz molecular 4 Å (7,14 g). La mezcla se agitó durante 7 horas a 90°C. A continuación, la solución se decantó y acto seguido se continuó la reacción.

2ª Etapa: 1-(8-butil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina

30 A una solución 2M de cloruro de n-butilmagnesio (25 ml, 50 mmol) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y argón, la mezcla de reacción recién preparada del derivado triazol (aproximadamente 6,98 g, 25 mmol) en tolueno (38 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio (60 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 70 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron en vacío y el residuo (12 g) se purificó mediante cromatografía flash (400 g, 20 x 7,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

*Rendimiento:* 2,70 g (40% en dos etapas), aceite marrón.

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,12-1,29 (m, 4H); 1,30-1,45 (m, 4H); 1,46-1,60 (m, 4H); 1,61-1,75 (m, 6H); 1,93 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 2,36 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 2,58 (ancho s, 2H), 3,83 (s, 4H).

3ª Etapa: 4-butil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanona (constituyente cetónico 3)

40 Una solución de 1-(8-butil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina (2,70 g, 10,1 mmol) en acetona (100 ml) se mezcló con agua (10,0 ml) y ácido clorhídrico al 37% (14,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, a esta mezcla se añadió lentamente gota a gota lejía de sosa 4M, hasta alcanzar pH 10. La mezcla se extrajo con dietil éter (4 x 40 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (2,6 g) se purificó mediante cromatografía flash (260 g, 30 x 5,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

*Rendimiento:* 1,06 g (47%), aceite marrón.

45 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,14-1,34 (m, 4H); 1,40-1,50 (m, 2H); 1,62-1,88 (m, 8H); 2,04 (dt, 2H, J = 15,0, 3,9 Hz); 2,42 (ddd, 2H, J = 6,3, 11,8, 15,5 Hz); 2,63 (t, 4H, J = 6,0 Hz).

**Constituyente cetónico 4:** 4-bencil-4-(4-metoxibencilamino)ciclohexanona

1ª Etapa: (1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilideno)-(4-metoxibencil)amina

50 Una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (4,69 g, 30 mmol) y 4-metoxi-bencilamina (5,35 g, 5,06 ml, 39 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (45 ml) se mezcló con tamiz molecular 4 Å (6 g) y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se tomó una parte alícuota de la solución para fines analíticos y se concentró en vacío.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,76-1,87 (m, 2H); 1,91 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,53 (t, 4H, J = 6,5 Hz); 3,79 (s, 3H); 4,00 (s, 4H); 4,49 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,21 (d, 2H, J = 8,1 Hz).

La muestra contenía 4-metoxibencilamina. La mezcla de reacción se filtró y la solución de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna elaboración adicional.

5 2ª Etapa: (8-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)(4-metoxibencil)amina

En un matraz desgasificado, se mezcló una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano (10 ml, 20 mmol) lentamente gota a gota con una solución 0,6M de (1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-iliden)(4-metoxibencil)amina en tetrahidrofurano (17 ml, 10 mmol) bajo argón y enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y agua, a una solución al 20% de cloruro de amonio (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con lejía de sosa 2N (20 ml) y agua (20 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (3,7 g) se purificó mediante cromatografía flash (370 g, 22 x 7,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2) con un 1% de trietilamina.

*Rendimiento:* 1,27 g (34%), aceite amarillento.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,53-1,66 (m, 6H); 1,89-2,03 (m, 2H); 2,77 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 6,82-6,88 (m, 2H); 7,12-7,37 (m, 7H).

3ª Etapa: 4-bencil-4-(4-metoxibencilamino)ciclohexanona (constituyente cetónico 4)

A una solución de (8-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)(4-metoxibencil)amina (1,2 g, 3,3 mmol) en acetona (17 ml) se añadió ácido clorhídrico 6M. La solución de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, a continuación se ajustó a un valor básico (pH 9) con una disolución de carbonato de potasio al 25% y se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío a aproximadamente 10 ml. El precipitado producido se filtró y se concentró en vacío.

*Rendimiento:* 790 mg (74%), sólido blanco. *Punto de fusión:* 122-124°C

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,96 (br s, 1H); 1,76 (dt, 2H, J = 13,6, 4,6 Hz); 1,84-1,97 (m, 2H); 2,10-2,24 (m, 2H); 2,65-2,80 (m, 2H); 2,86 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 6,85-6,91 (m, 2H); 7,12-7,36 (m, 7H).

**Constituyente cetónico 5:** 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona

1ª Etapa: (1-(8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)acetidina

Una solución 1M de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (250 ml, 250 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución de 8-acetidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (13,9 g, 62,53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó intensamente durante 20 minutos. Después, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. De este modo se obtuvo el producto crudo con un rendimiento de 18 g (99%) en forma de un aceite amarillo.

35 2ª Etapa: clorhidrato de ((1-(8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)acetidina

El producto crudo recién obtenido (18 g, 61,8 mmol) se disolvió en etil metil cetona (100 ml), se mezcló con ClSiMe<sub>3</sub> (30 ml, 0,237 mol) bajo enfriamiento con hielo y se agitó a temperatura ambiente en un matraz abierto. Dado que después de 24 horas no había precipitado clorhidrato, la carga se concentró hasta sequedad (20 g de aceite marrón, 99%) y se utilizó sin ninguna purificación adicional para la disociación del cetil.

40 3ª Etapa: 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (constituyente cetónico 5)

Una solución del clorhidrato recién obtenido (20 g, 61 mmol) en agua (50 ml) se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (50 ml) y acetona (50 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió lejía de sosa 5N para ajustar a pH 11 y después se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (15 g) se purificó por cromatografía en columna [Kieselgel 60 (150 g); acetato de etilo (1.000 ml)]. De este modo se obtuvo la cetona deseada con un rendimiento de 6 g (40%).

**Constituyente cetónico 6:** 4-(acetidin-1-il)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona

1ª Etapa: 1-(8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)acetidina

Una cantidad catalítica de yodo se añadió a magnesio (5,1 g) en 50 ml de dietil éter. Después de 10 minutos, esta mezcla de reacción se combinó con una solución de 2-bromotiofeno (5,7 g) en 100 ml de THF. Una vez iniciada la

reacción de Grignard, se añadió gota a gota 2-bromotiofeno (15 ml) disuelto en 50 ml de THF y, después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota, a 60-70°C bajo atmósfera de nitrógeno, 8-acetidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (12 g) disuelto en 60 ml de THF. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el avance de la reacción se observó mediante cromatografía de capa fina (50% EtOAc/hexano). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y finalmente se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 5-10% EtOAc/hexano). Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido marrón (10,2 g, 68%).

10 2ª Etapa: 4-(acetidin-1-il)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (constituyente cetónico 6)

A una solución de 1-(8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)acetidina (10 g) en 100 ml de metanol se añadieron, a 0°C, 50 ml de ácido clorhídrico 6*N* y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (75% EtOAc/hexano). Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, el residuo de mezcló con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, el residuo se recogió en agua fría (150 ml), la solución se agitó durante 1 hora y finalmente se filtró. El sólido retenido se recogió en acetato de etilo y se secó mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se obtuvo el producto deseado (6,5 g, 78%) en forma de un sólido marrón.

#### Ejemplo A-1:

20 **N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-fenilespiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}acetidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1) (uno de 2 diastereoisómeros posibles)**

Una solución de 4-acetidin-1-il-4-fenilciclohexanona (constituyente cetónico 1) (270 mg, 1,18 mmol) y 5-fluorotriptofol (211 mg, 1,18 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se mezcló a 5-10°C con ácido trifluorometanosulfónico (235 mg, 138 µl, 1,57 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir lejía de sosa 0,5*M* (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (280 mg) se purificó mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:1) y un 1% de trietilamina.

*Rendimiento:* 119 mg (29%), sólido blanco. *Punto de fusión:* 249-257°C

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,63-1,78 (m, 6H); 2,12 (d, 2H, J = 12,6 Hz); 2,23-2,35 (m, 2H); 2,63 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 2,97 (t, 4H, J = 6,7 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,86 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,13 (dd, 1H, J = 10,1, 2,5 Hz); 7,26-7,45 (m, 6H); 11,01 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 15,4; 22,0; 46,2; 56,1; 58,7; 71,6; 102,3 (d, J = 23 Hz); 105,3 (d, J = 5 Hz); 108,2 (d, J = 26 Hz); 111,9 (d, J = 10 Hz); 126,4; 126,6; 127,5; 132,4; 140,4; 141,9; 156,7 (d, J = 230 Hz).

Una solución del espiroéter recién obtenido (119 mg, 0,3 mmol) en isopropanol caliente (60 ml) se mezcló con ácido cítrico (72 mg, 0,37 mmol) en isopropanol (5 ml). Después se filtró y secó el precipitado A-1 formado.

*Rendimiento:* 120 mg (82%), sólido blanco. *Punto de fusión:* 189-194°C

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,68-1,83 (m, 6H); 2,13-2,35 (m, 4H), 2,59-2,76 (m, 4H); 3,11 (t, 4H, J = 6,5 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,30-7,37 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 4H), 10,95 (s, 1H).

40 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 15,4; 22,1; 26,3 (2 C); 30,3 (2 C); 43,1; 46,7 (2 C); 57,0; 58,8; 71,4; 72,2; 102,4 (d, J = 24 Hz); 105,5 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 112,0 (d, J = 11 Hz); 126,7 (d, J = 10 Hz); 126,8; 127,7 (2 C); 132,4; 139,7; 141,8; 156,8 (d, J = 230 Hz); 171,4; 175,3.

#### Ejemplo comparativo de referencia RV-2

**N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-fenilespiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b] indol]-4-il} pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1) (uno de 2 diastereoisómeros posibles)**

45 Una solución de 4-pirrolidin-4-il-4-fenilciclohexanona (constituyente cetónico 2) (486 mg, 2 mmol) y 5-fluorotriptofol (358 mg, 2 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se mezcló a 5-10°C con ácido trifluorometanosulfónico (399 mg, 232 µl, 2,66 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir lejía de sosa 0,5*M* (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo (596 mg) se purificó mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:9 → 2:1) y en cada caso un 1% de trietilamina. Se obtuvieron 2 fracciones.

Fracción 1: *Rendimiento:* 390 mg (48%), sólido blanco. *Punto de fusión:* > 260°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,60-1,90 (m, 10H); 2,23 (t, 3H, J = 13,1 Hz); 2,39 (d, 3H, J = 12,9 Hz); 2,64 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 3,89 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,88 (dt, 1H, J = 9,4, 2,5 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,20-7,27 (m, 1H); 7,31-7,40 (m, 5H); 10,85 (s, 1H).

5 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 22,1; 23,3; 29,2; 30,5; 44,3; 56,5; 58,7; 71,7; 103,1 (d, J = 23 Hz); 106,2 (d, J = 4 Hz); 109,0 (J = 26 Hz); 112,6 (d, J = 10 Hz); 126,1; 126,3; 126,7; 126,8; 127,0; 127,3; 127,5 (d, J = 10 Hz); 132,4; 140,8; 141,9; 157,5 (d, J = 231 Hz).

Fracción 2: *Rendimiento*: 140 mg (17%), sólido blanco. *Punto de fusión*: 188-191°C

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,59 (ancho s, 4H); 1,76-1,88 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 2H); 2,34-2,48 (m, 3H); 2,52-2,60 (m, 2H); 2,66 (d, 1H, J = 18,5 Hz); 2,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 3,47 (dd, 2H, J = 13,1, 7,3 Hz); 4,58 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 6,22 (s, 1H); 6,77-6,84 (m, 1H); 6,81 (dt, 1H, J = 8,8, 1,9 Hz); 7,12-7,24 (m, 3H); 7,32 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 10,07 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 22,9; 26,0; 28,6; 28,9; 33,4; 44,8; 58,2; 61,7; 102,7 (d, J = 24 Hz); 107,9 (d, J = 6 Hz); 108,7 (d, J = 26 Hz); 111,4 (d, J = 10 Hz); 125,7; 126,2; 126,8; 127,5; 129,1 (d, J = 10 Hz); 129,3; 131,7; 138,0; 142,2; 156,6 (d, J = 231 Hz).

15 La *Fracción 1* y la *Fracción 2* son compuestos idénticos.

Una solución de la fracción 1 recién obtenida (230 mg, 0,57 mmol) en isopropanol en ebullición (180 ml) se mezcló con ácido cítrico (138 mg, 0,71 mmol) en isopropanol caliente (10 ml). En pocos segundos se formó un precipitado blanco espeso A-2, que se filtró después de enfriarlo.

*Rendimiento*: 150 mg (45%), sólido blanco. *Punto de fusión*: 263-270°C

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,65 (ancho s, 4H); 1,76 (d, 2H, J = 12,5 Hz); 1,88 (t, 2H, J = 13,6 Hz); 2,24 (t, 2H, J = 12,4 Hz); 2,43 (d, 2H, J = 12,9 Hz); 2,52-2,68 (m, 8H); 2,72 (d, 2H, J = 15,3 Hz); 3,88 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,88 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,94, 2,47 Hz); 7,22-7,30 (m, 1H); 7,31-7,46 (m, 5H); 10,79 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 22,1; 29,1; 30,4; 43,0; 44,9; 57,6; 58,8; 71,6; 72,2; 102,3; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,6 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,9 (d, J = 11 Hz); 126,6; 126,8; 127,5; 132,4; 140,0; 141,7; 156,7 (d, J = 231 Hz); 171,3; 175,1.

25 Ejemplo comparativo de referencia RV-3

**N-{4',9'-dihidro-4-fenilespiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b] indol]-4-il} pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (4:3) (diastereoisómero apolar)**

30 El constituyente cetónico 2 (4-pirrolidin-4-il-4-fenilciclohexanona) (243 mg, 1 mmol) se cargó junto con triptofol (161 mg, 1 mmol) en diclorometano absoluto (50 ml). A continuación se llevó a cabo la adición de ácido metanosulfónico (0,13 ml, 2 mmol). La carga se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, observándose precipitación alguna. La mezcla de reacción se combinó con NaOH 1N (20 ml) y se agitó durante una hora. La fase orgánica se secó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se reunieron, secaron y concentraron. Se obtuvo el espiroéter deseado en forma de una mezcla de diastereoisómeros (303 mg, 78%). La mezcla de diastereoisómeros de espiroéter así obtenida (303 mg, 0,78 mmol) se extrajo por agitación con metanol (60 ml) durante 15 minutos, el residuo se separó por filtración (248 mg) y se recristalizó a partir de 2-propanol. Primero precipitó el espiroéter apolar (89 mg). El filtrado se concentró y se retuvo a su vez una mezcla de diastereoisómeros (103 mg). El espiroéter apolar puro recién obtenido (89 mg, 0,23 mmol) se mezcló con etanol (45 ml) y se calentó a 60°C. A esta suspensión se añadió ácido cítrico en etanol (48 mg, 0,25 mmol, 5 ml) y se agitó durante 10 minutos a 60°C y 1 hora a temperatura ambiente. El citrato apolar A-3 se aspiró y se aisló en forma de un sólido incoloro (75 mg, 17%) con un punto de fusión de 259°C.

40 Ejemplo comparativo de referencia RV-4

**N-{4',9'-dihidro-4-fenilespiro [ciclohexano-1, 1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1, diastereoisómero polar)**

45 La mezcla de diastereoisómeros de espiroéter obtenida en el Ejemplo A-3 (103 mg, 0,285 mmol) se disolvió en etanol (80 ml) a 60°C y se mezcló en caliente con ácido cítrico en etanol (54 mg, 0,28 mmol, 5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el citrato apolar que precipitó primero (85 mg, 19%) se separó por filtración. El filtrado se concentró a 2 ml, se mezcló con dietil éter (40 ml) y el sólido incoloro precipitado se aspiró. Se obtuvo el citrato A-4 polar con un rendimiento del 16% (73 mg) y con un punto de fusión de 179-180°C.

Ejemplo comparativo de referencia RV-5

50 **N-{6'-fluo-4,9'-dihidro-4-butilespiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b] indol]-4-il}pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereoisómeros posibles)**

Una solución de 4-butil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanona (constituyente cetónico 3) (1,06 g, 4,7 mmol) y 2-(5-fluor-1*H*-3-il)etanol (854 mg, 4,7 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml) se mezcló, bajo enfriamiento con hielo y argón, con ácido trifluorometanosulfónico (949 mg, 552  $\mu$ l, 6,3 mmol) y se agitó durante un día a temperatura ambiente. Después se añadió más ácido trifluorometanosulfónico (300 mg, 174  $\mu$ l, 2 mmol) y se agitó de nuevo durante un día a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con lejía de sosa 0,5*M* (48 ml) y se agitó durante 20 minutos. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 209 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio. El producto crudo (1,8 g) se purificó mediante cromatografía flash (180 g, 20 x 5,6 cm) con cloroformo/metanol (95:5).

*Rendimiento*: 370 mg (19%), sólido amarillento (fracción 1).

10 El producto estaba en forma de clorhidrato. Probablemente, por el cloruro de hidrógeno procede del cloroformo utilizado para la cromatografía.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,97 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,35-1,41 (m, 4H); 1,46-1,52 (m, 2H); 1,57 (d, 2H,  $J = 14,6$  Hz), 1,89-1,98 (m, 4H); 2,22 (dt, 2H,  $J = 14,6, 6,0$  Hz), 2,35-2,45 (m, 2H); 2,72 (t, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 2,78 (dt, 2H,  $J = 14,6, 3,5$  Hz); 3,10 (dt, 2H,  $J = 13,0, 6,9$  Hz), 3,63 (dt, 2H,  $J = 12,2$  y  $6,6$  Hz), 3,92 (t, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 6,81 (dt, 1H,  $J = 9,2$  y  $2,5$  Hz), 7,06 (dd, 1H,  $J = 9,7, 2,4$  Hz), 7,37 (dd, 1H,  $J = 8,8, 4,5$  Hz); 10,36 (ancho s, 1H); 11,04 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,9; 22,6; 23,4; 25,1; 26,6; 27,0; 29,5; 32,6; 48,2; 60,3; 66,5; 71,0; 102,4 (d,  $J = 23$  Hz); 106,1 (d,  $J = 4$  Hz); 109,2 (d,  $J = 10$  Hz); 112,4 (d,  $J = 10$  Hz); 126,3 (d,  $J = 10$  Hz); 132,4; 139,8; 157,5 (d,  $J = 233$  Hz).

Además se obtuvo un producto impuro (fracción 2, 322 mg, 17%) y cetona no reaccionada (fracción 3, 227 mg, 23%).

20 El espectro  $^1\text{H-NMR}$  de la mezcla de productos crudos mostró que sólo se habían formado un diastereoisómero y el alqueno. Este último no se aisló.

Una solución de la fracción 1 (350 mg, 0,83 mmol) en cloroformo (20 ml) se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. *Rendimiento*: 204 mg (70%), sólido amarillento amorfo. *Punto de fusión*: 70°C

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,93 (t, 3H,  $J = 6,7$  Hz), 1,21-1,38 (m, 4H); 1,38-1,42 (m, 2H); 1,48 (d, 2H,  $J = 12,8$  Hz); 1,74 (d, 2H,  $J = 12,8$  Hz); 1,74-1,84 (m, 4H); 1,88 (dt, 2H,  $J = 13,5, 2,9$  Hz); 2,04 (dt, 2H,  $J = 13,2, 3,2$  Hz); 2,69 (t, 4H,  $J = 5,8$  Hz); 2,74 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz); 3,99 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz); 6,87 (dt, 1H,  $J = 9,1, 2,5$  Hz); 7,11 (dd, 1H,  $J = 9,5, 2,4$  Hz); 7,23 (dd, 1H,  $J = 8,7, 4,3$  Hz); 7,90 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,2; 22,5; 24,0; 24,1; 24,8; 27,0; 28,6; 30,8; 31,1; 44,1; 54,7; 59,7; 72,4; 103,2 (d,  $J = 24$  Hz); 107,1 (d,  $J = 5$  Hz); 109,4 (d,  $J = 26$  Hz); 111,2 (d,  $J = 10$  Hz); 127,6 (d,  $J = 10$  Hz); 132,0; 141,7; 157,8 (d,  $J = 234$  Hz).

30 Una solución del sólido amarillo recién obtenido (base libre de la fracción 1) (180 mg, 0,46 mmol) en etanol caliente (15 ml) se mezcló con una disolución caliente de ácido cítrico (90 mg, 0,46 mmol) en etanol (1,2 ml). Se produjo un precipitado blanco, que se filtró después de enfriarlo. *Rendimiento*: 137 mg (50%), sólido blanco (A-5). *Punto de fusión*: 198-199°C

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0,92 (t, 3H,  $J = 6,7$  Hz); 1,20-1,40 (m, 4H); 1,44-1,64 (m, 4H); 1,71 (ancho d, 2H,  $J = 12,7$  Hz); 1,90 (ancho s, 6H); 2,12 (br t, 2H,  $J = 12,7$  Hz); 2,57 (d, 2H,  $J = 15,0$  Hz); 2,63 (t, 2H,  $J = 4$  Hz); 2,66 (d, 2H,  $J = 15,0$  Hz); 3,07 (br s, 4H); 3,89 (t, 2H,  $J = 5,1$  Hz); 6,87 (dt, 1H,  $J = 9,1, 2,4$  Hz); 7,15 (dd, 1H,  $J = 9,9, 2,3$  Hz); 7,37 (dd, 1H,  $J = 8,5, 4,4$  Hz); 10,64 (s, 1H); aproximadamente 11-12 (muy ancho s, 2-3H).

Ejemplo comparativo de referencia RV-6:

#### **N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-bencilespiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}amina**

40 1ª Etapa: 4-bencil-6'-fluor-N-(4-metoxibencil)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (uno de 2 diastereoisómeros posibles)

45 A una solución de 4-bencil-4-(4-metoxibencilamino)ciclohexanona (constituyente cetónico 4) (760 mg, 2,35 mmol) y 2-(5-fluor-1*H*-indol-3-il)etanol (421 mg, 2,35 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (458 mg, 266  $\mu$ l, 3,05 mmol) bajo enfriamiento con hielo y agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 20 horas. A continuación, la mezcla se combinó con lejía de sosa 0,5*M* (24 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 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.

*Rendimiento*: 1,07 g (94%), sólido blanco. *Punto de fusión*: 76-79°C

50  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,52 (d, 2H,  $J = 13$  Hz); 1,71-1,95 (m, 4H), 2,07 (dt, 2H,  $J = 13,1$ , y  $3,3$  Hz); 2,74 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz); 2,85 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,99 (t, 2H,  $J = 5,34$  Hz); 6,81-6,97 (m, 3H); 7,06-7,41 (m, 10H), 7,96 (ancho s, 1H).



<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 22,7; 30,7 (4); 44,9; 45,5; 53,6; 54,4; 55,5; 59,9, 72,5, 103,4 (d, J = 24 Hz); 107,4; 109,7 (d, J = 25 Hz); 111,5 (d, J = 10 Hz); 114,2 (2); 126,5; 127,7 (d, J = 10 Hz); 128,4 (2); 129,3 (2); 130,7 (2); 132,3; 133,3; 137,7; 141,5; 158,1 (d, J = 233 Hz); 159,1.

5 A una solución caliente del espiroéter recién preparado (120 mg, 0,25 mmol) en etanol (1 ml) se añadió una disolución de ácido cítrico (96 mg, 0,5 mmol) en etanol (0,5 ml). Después de enfriar la solución, ésta se mezcló con dietil éter (20 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con etanol y éter y se concentró en vacío. *Rendimiento*: 70 mg (41%), sólido blanco. *Punto de fusión*: 135-141°C

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,53-1,84 (m, 6H); 1,95-2,15 (m, 2H); 2,62 (q, 4H, J = 15,3 Hz); 2,55-2,65 (m, 2H); 2,88 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,81 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,97 (s, 2H); 6,86 (dt, 1H, J = 9,3, 2,5 Hz); 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,20-7,37 (m, 7H); 7,48 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 10,66 (s, 1H).

2ª Etapa: 4-bencil-6'-fluor-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (A-6)

15 Una solución de la base libre del citrato de 6'-fluor-4',9'-dihidro-N-(4-metoxibencil)-4-bencil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (200 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se mezcló con un 10% de paladio/carbono activado (40 mg) y se hidrogenó durante 7 horas a 3 bar y 40°C. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de pliegues, el residuo de filtrado se lavó con metanol y el filtrado se concentró en vacío. El producto crudo (186 mg) se purificó mediante cromatografía flash (20 g, 21 x 2 cm) con metanol. *Rendimiento*: 136 mg (64%), sólido beige. *Punto de fusión*: 198-205°C (desc.)

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,21-1,38 (m, 2H); 1,52-1,82 (m, 5H); 1,91-2,42 (m, 3H); 2,46-2,71 (m, 4H); 3,82 (t, 2H, J = 5,0 Hz); 6,78-6,89 (m, 1H); 7,04-7,31 (m, 7H); 11,0 (s, 0,7H); 11,07 (s, 0,3H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 22,0; 28,0; 28,7; 29,7; 29,9 (2); 31,6; 43,5; 50,0; 50,9; 58,7; 58,8; 71,6; 71,7; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,4 (d, J = 4 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,7 (d, J = 10 Hz); 126,5 (d, J = 10 Hz); 127,7 (2); 130,6 (2C); 132,0; 132,2; 137,3; 137,9; 141,9; 156,6 (d, J = 231 Hz).

#### Ejemplo A-7

##### 25 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol] (diastereoisómero polar)

30 El constituyente cetónico 5 (742 mg, 3 mmol) y triptamina (481 mg, 3 mmol) se disolvieron en MeOH (30 ml). La solución de reacción clara de color amarillo se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, el MeOH se retiró en un rotavapor y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (30 ml). Después de añadir ácido trifluoroacético (3 ml, 40 mmol), la carga se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante DC. Para la elaboración, la carga se mezcló con NaOH (50 ml) bajo enfriamiento con hielo. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y a continuación se concentraron hasta sequedad. Después de añadir MeOH (20 ml) precipitó un sólido blanco (630 mg), que consistía en una mezcla de los dos diastereoisómeros. Los dos diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía en columna [Kieselgel 60 (20 g); MeOH (200 ml)]. El producto polar (A-7) se obtuvo con un rendimiento de 355 mg (30%) con un punto de fusión de 186-188°C.

35 <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 16,1; 22,8; 25,2; 30,4; 32,1; 34,3; 38,6; 46,0; 51,4; 59,4; 106,6; 110,8; 113,0; 113,2; 114,4; 114,6; 117,2; 117,9; 120,0; 123,7; 126,9; 129,5; 129,6; 135,4; 141,3; 141,4; 161,3; 163,7.

El producto apolar se obtuvo con un rendimiento de 110 mg (9%) con un punto de fusión de 277-281°C.

40 <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 15,4; 22,8; 26,3; 30,4; 31,2; 34,3; 38,5; 46,3; 51,0; 56,5; 106,4; 111,0; 112,9; 113,1; 113,3; 113,5; 117,2; 117,9; 120,0; 122,7; 127,0; 129,0; 129,1; 135,6; 141,9; 144,1; 160,8; 163,2.

#### Ejemplo A-8

##### 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol] (diastereoisómero apolar)

El Ejemplo A-8 consiste en el diastereoisómero apolar obtenido en el Ejemplo A-7.

#### 45 Ejemplo A-9

##### 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol] (uno de 2 diastereoisómeros posibles)

50 El constituyente cetónico 5 (495 mg; 2 mmol) y triptofol (322 mg; 2 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (20 ml). A una temperatura de 0°C se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (465 µl, 2,4 mmol). La suspensión marrón rojiza se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Para la elaboración, la carga se mezcló con NaOH 5N (50 ml) bajo enfriamiento

5 con hielo. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y a continuación se concentraron hasta sequedad. Mediante la adición de MeOH (20 ml) precipitó un sólido blanco que contenía uno de dos diastereoisómeros posibles. La lejía madre ya no contenía ningún espiroéter. De este modo se obtuvo el compuesto A-9 con un rendimiento de 240 mg (31%) y un punto de fusión de 270-274°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,64-1,78 (m, 6H), 2,09 (d, J = 13,81 Hz, 2H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,66 (t, J = 5,40 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,83 Hz, 4H), 3,87 (dd, J = 12,39 Hz, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,12-7,23 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2 H), 7,42-7,50 (m, 1H), 10,88 (s, 1H).

#### Ejemplo A-10

#### 10 1-(4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (diastereois. polar)

15 Se disolvió cloruro de ácido cinámico (371 mg, 2,23 mmol) bajo argón en tetrahidrofurano absoluto (30 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la base libre de la espiroamina polar A-7 (290 mg, 0,744 mmol) disuelta en tetrahidrofurano absoluto (15 ml), en un plazo de 20 minutos. Después de un tiempo de reacción de 1,5 horas, la solución de reacción se diluyó con agua (10 ml), se mezcló con lejía de sosa (10 ml) 1N bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 2 horas. El tetrahidrofurano se retiró en vacío. Precipitó un sólido, que se separó por filtración y se lavó con agua (3 x 5 ml). Se aisló un producto crudo (350 mg) que se separó por cromatografía [Kieselgel 60 (50 g); acetato de etilo (600 ml)]. De este modo se obtuvo la amida polar A-9 con un rendimiento de 192 mg (50%) y con un punto de fusión de 120-126°C.

20 <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz; DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 22,5; 29,2; 32,6; 37,8; 41,2; 59,4; 60,4; 105,3; 111,0; 113,0; 113,2; 114,4; 114,7; 117,3; 118,3; 120,4; 123,0; 123,7; 126,5; 127, 8; 128, 7; 129,3; 135,1; 135,4; 139, 4; 139,6; 139,7; 140, 4; 161,1; 163, 5; 170,2.

#### Ejemplo A-11

#### 4-(acetidin-1-il)-6'-fluor-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol], 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato (1:1) (diastereoisómero apolar)

25 Se cargó el constituyente cetónico 6 (706 mg, 3 mmol) junto con 5-fluorotriptofol (573 mg, 3 mmol) en diclorometano (50 ml). A continuación se llevó a cabo la adición, bajo enfriamiento con hielo, de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,64 ml, 3,3 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml). La carga se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con agua (10 ml) y NaOH 2N (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Para continuar la elaboración de la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo por agitación con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 20 ml) y se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo (1,2 g) obtenido después de retirar el disolvente por destilación se purificó mediante cromatografía en columna [Kieselgel 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)]. El diastereoisómero apolar se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro con un rendimiento de 166 mg (14%). El diastereoisómero polar se obtuvo en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 10 mg (< 1%). Para preparar el citrato, el espiroéter apolar (160 mg, 0,4 mmol) recién obtenido se disolvió en isopropanol caliente (40 ml) y se mezcló con una disolución isopropanólica de ácido cítrico (80 mg, 0,4 mmol en 3 ml), también caliente. A continuación, la mezcla de reacción se guardó durante 16 horas en el refrigerador. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato deseado en forma de un sólido blanco (*punto de fusión*: 174-176°C) con un rendimiento de 193 mg (78%).

40 <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 14,9, 22,0, 28,5, 30,2, 38,9, 42,8, 46,5, 56,8, 58,8, 71,5, 72,3, 102,3, 102,5, 105,5, 108,2, 108,5, 111,9, 112,0, 123,8, 124,3, 126,5, 126,7, 132,4, 141,6, 145,5, 155,6, 157,9, 171,2, 174,8.

#### Análisis de la eficacia de los compuestos según la invención

##### Medida de la unión a ORL1

45 Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión al receptor con <sup>3</sup>H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 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 concentración de <sup>3</sup>H-nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 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, MgCl<sub>2</sub> 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<sub>i</sub> nanomolar o en % de inhibición con c = 1 µM.

Medida de la unión a  $\mu$ 



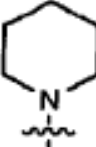
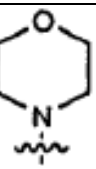
La afinidad por el receptor opiáceo- $\mu$  humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, unas series de diluciones del derivado de ciclohexano espirocíclico sustituido a ensayar en cada caso se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40  $\mu\text{g}$  proteína por 250  $\mu\text{l}$  de carga de incubación) de células K1 de CHO, que expresan el receptor opiáceo- $\mu$  humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [ $^3\text{H}$ ]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amesham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250  $\mu\text{l}$ . Como tampón de incubación se utilizó 50 mmol/l de Tris-HCl complementado 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  $\mu\text{mol/l}$  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  $\beta$ -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo- $\mu$  humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1  $\mu\text{mol/l}$ , y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calcularon parte de las concentraciones de inhibición  $\text{IC}_{50}$ , que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Por conversión con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron valores  $\text{K}_i$  para las sustancias de ensayo.

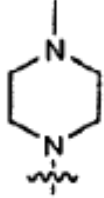
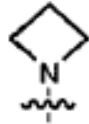

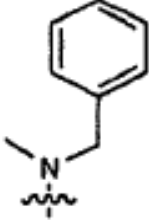
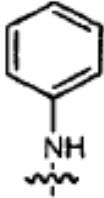
En algunos casos se prescindió de la determinación del valor  $\text{K}_i$  y sólo se determinó la inhibición con una concentración de ensayo 1  $\mu\text{M}$ .

20 **Análisis comparativos**

En cada caso se compararon entre sí compuestos que presentaban la misma estructura básica y sólo se diferenciaban en los grupos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ . Debido a la alta afinidad de los compuestos dimetilicos o monometilicos del documento WO 2004043967 por el receptor  $\mu$ -opioide y por el receptor ORL1, las afinidades se indican como valor  $\text{K}_i$  o como % de inhibición con una concentración de ensayo 1  $\mu\text{M}$ . Esta concentración de ensayo es especialmente baja y es adecuada para la detección de compuestos especialmente afines.

1.)  $\text{R}^3 = \text{fenilo}$ ,  $\text{R}^8 = \text{F}$ ;  $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^9, \text{R}^{10} = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{O}$


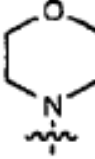
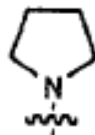
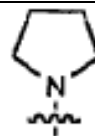

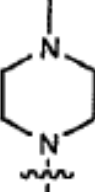
Nº	$\text{NR}^1\text{R}^2$	% inhibición (ORL1) [1 $\mu\text{M}$ ]	$\text{K}_i$ (ORL1) medio [ $\mu\text{M}$ ]	% inhibición ( $\mu$ ) [1 $\mu\text{M}$ ]	$\text{K}_i$ ( $\mu$ ) medio [ $\mu\text{M}$ ]
V-1		99	0,0032	86	0,0027
V-2		91	0,0112	100	0,0008
V-3		0		17	0,7367
V-4		2		8	

Nº	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	% inhibición (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) medio [μM]	% inhibición (μ) [1 μM]	Ki (μ) medio [μM]
V-5		76		65	1,4100
A-1		91	0,0123	101	0,0019
RV-2		56	0,3833	98	0,0018
V-6		18		39	
V-7		-8	2,9000	-16	6,9433

Los dos compuestos V-1 y V-2 presentan una afinidad muy alta por el receptor  $\mu$ -opioides y por el receptor ORL1. En el caso del receptor  $\mu$ -opioides, el valor  $K_i$  se encuentra en el campo nanomolar bajo. En el caso del receptor ORL1, el valor  $K_i$  se encuentra en el campo nanomolar de valores de una cifra y valores bajos de dos cifras. La sustitución de un grupo  $\text{CH}_3$  por un fenilo o bencilo conduce a compuestos que sólo presentan afinidad en el campo micromolar (V-6, V-7). En el caso de la ciclación entre los grupos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  formando un anillo de piperidina, morfolina o piperazina, la afinidad tampoco se pierde, pero baja a valores en el campo micromolar. Únicamente en el caso de la pirrolidina y la acetidina se mantienen los valores  $K_i$  nanomolares para el componente  $\mu$ -opioides. Los compuestos tienen una estabilidad metabólica más alta en comparación con los compuestos dimetilo.

- 5
- 10 Tal como se observa en la tabla mostrada más arriba, el metabolito N-desmetilo de V-1, es decir, V-2, tiene una afinidad aproximadamente igual a la de la sustancia madre V-1. Dado que un metabolito activo en el desarrollo de medicamentos ha de ser sometido a costosas investigaciones, resulta ventajoso evitar los metabolitos. A-1 y RV-2 no forman el metabolito de N-desmetilo. Se ha comprobado que las tasas de conversión de A-1 y RV-2 se reducen en comparación con microsomas hepáticos V-1. Sorprendentemente, A-1 y RV-2 mostraron precisamente en microsomas hepáticos
- 15 humanos unas tasas de conversión especialmente bajas en comparación con los microsomas hepáticos de ratón.


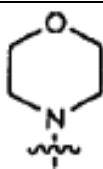
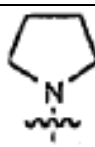
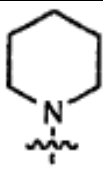
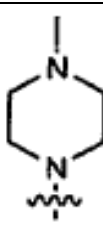
2.)  $\text{R}^3 = \text{fenilo}$ ;  $\text{R}^5, \text{R}^3, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10} = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{O}$

Nº	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	% inhibición (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) medio [μM]	% inhibición (μ) [1 μM]	Ki (μ) medio [μM]
V-8		98	0,0002	96	0,0012
V-9		5		-3	
RV-3	 (diastereo-isómero homopolar)	95	0,0035	84	0,0011
RV-4	 (diastereo-isómero polar)	61	0,11	100	0,0098
V-10		-2		43	
V-11		-12		2	

Únicamente el compuesto RV-3, donde NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> representa pirrolidina, presenta una afinidad comparable a la del compuesto V-8 por el receptor μ o el receptor ORL1. Las demás variaciones de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> condujeron a degradaciones de la afinidad.

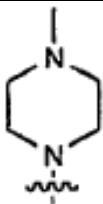
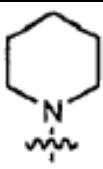
5 3.) R<sup>3</sup> = n-butilo; R<sup>8</sup> = F, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> = H, X = O

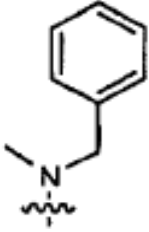
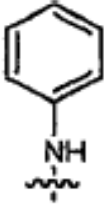
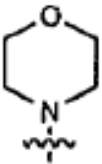
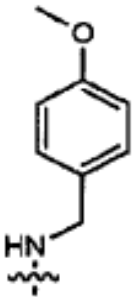
Nº	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	% inhibición (ORL1) [1 μM] o Ki (ORL1) medio [μM]	% inhibición (μ) [1 μM] o Ki (μ) medio [μM]

Nº	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	% inhibición (ORL1) [1 μM] o Ki (ORL1) medio [μM]	% inhibición (μ) [1 μM] o Ki (μ) medio [μM]
V-12		0,0016 μM	0,0009 μM
V-13		6	39
RV-5		47	94
V-14		9	42
V-15		8	34

También en la serie mostrada bajo 3.), además del compuesto V-12 (NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = dimetilamina), únicamente el compuesto A-5 presenta una afinidad muy alta por el receptor μ-opioide.

4.) R<sup>3</sup> = bencilo; R<sup>3</sup> = F, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> = H, X = O

Nº	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	% inhibición (ORL1) [1 μM]	% inhibición (μ) [1 μM] o Ki (μ) medio [μM]
RV-6	NH <sub>2</sub>	27	90
V-16 1		11	38
V-17		5	39

Nº	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	% inhibición (ORL1) [1 µM]	% inhibición (µ) [1 µM] o Ki (µ) medio [µM]
V-18		10	26
V-19		8	-2
V-20		-3	7
V-21		49	1,2 µM

En la serie comparativa indicada bajo 4.) se muestra que también R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> = H conducen a compuestos muy activos en comparación con las otras posibilidades de sustitución más diversas. Estos compuestos también presentan ventajas con respecto al metabolismo.

- 5 Se ha comprobado que los siguientes ejemplos también presentan muy buenas afinidades por el receptor µ o el receptor ORL1.

Nº	Ki (ORL1) [µM]	Ki (µ) [µM]
A-8	0,0008	0,0009
A-9	0,0048	0,0020
A-11	0,0066	0,0048

#### Ensayos comparativos con respecto a la estabilidad metabólica

- 10 La estabilidad metabólica del ejemplo de compuesto A-1 y del ejemplo de compuesto comparativo de referencia RV-2 se comparó con la estabilidad del compuesto V-1.

Para ello, las sustancias se incubaron *in vitro* con microsomas hepáticos (ratón, humano) y se comparó su estabilidad metabólica.

**Métodos:**

5 Para las incubaciones de microsomas se prepararon soluciones madre de A-1), RV-2 y V-1 a 10 mmol/l en DMSO. Éstas se diluyeron con tampón de incubación a 10 µmol/l. Al tampón de incubación (100 mmol/l fosfato de potasio, pH 7,4) se le había añadido un 4% BSA (seroalbúmina bovina) para mejorar la estabilidad de las sustancias en solución y evitar pérdidas no específicas por efectos de adsorción. Los microsomas (ratón y humano) se descongelaron poco antes del ensayo y se diluyeron con tampón de incubación a 3 nmol/ml P450. Se preparó una solución de cofactor (10 mmol/l NADP, 10 mmol/l glucosa-6-fosfato) en tampón de incubación y se preincubó durante 5 minutos a 37°C.

10 Las cargas de incubación tenían 250 µl: 150 µl de tampón de incubación + 25 µl 10 µmol/l solución de sustrato + 25 µl de dilución de microsomas (3 nmol P450/ml); la reacción enzimática se inició mediante la adición de 50 µl de solución de cofactor. Los tiempos de incubación fueron de 0, 5, 10 y 15 minutos a 37°C. Las reacciones se interrumpieron mediante adición de 50 µl de acetonitrilo.

Además de las sustancias analizadas también se incubó verapamilo como control positivo para asegurar la actividad metabólica de los microsomas utilizados.

15 A continuación, 50 µl de las cargas de incubación se alcalinizaron con 25 µl de amoníaco y se extrajeron con 500 µl de terc-butil metil éter. La fase orgánica se concentró por evaporación bajo nitrógeno y se recogió en 400 µl de 50% acetonitrilo / tetrahidrofurano (v/v):1, 50% agua con 0,1% ácido fórmico.

Las sustancias se cuantificaron mediante un método LC-MS/MS sensible y específico. Se prepararon muestras de calibración (0,1-1 µmol/l) para las muestras analizadas individuales en tampón de incubación + 4% seroalbúmina bovina y se extrajeron con las muestras de incubación.

**20 Resultado:**

25 La tasa de conversión metabólica de RV-2 con microsomas de ratón es menor en un 22% que la tasa de V-1. En el caso de los microsomas humanos la tasa de conversión disminuye a aproximadamente un 30% de la tasa del V-1. En el caso de A-1 con microsomas humanos no se comprobó ninguna conversión, mientras que el control positivo verapamilo se convirtió adecuadamente bajo las mismas condiciones. En el caso de los microsomas de ratón, la tasa de A-1 se reduce a menos del 10% de la tasa de conversión de V1.

Sustrato [1 µmol/l]	Tasa de conversión microsomas humanos (300 pmol/ml) [nmol/min/nmol P450]	Tasa de conversión microsomas de ratón (300 pmol/ml) [nmol/min/nmol P450]
V1	0,0300	0,0255
RV2	0,0105	0,0200
A1	No se detecta conversión	0,0009

**Conclusión:**

30 La velocidad de la biotransformación microsomal dependiente de NADP se reduce en los compuestos según la invención frente a un grupo amino metilado. La magnitud de esta reducción depende de la especie y es mayor en el caso de los microsomas humanos que en el caso de los microsomas de ratón. Además, la propia estructura de anillo (anillo de cuatro miembros / anillo de cinco miembros) también influye en la tasa de conversión.

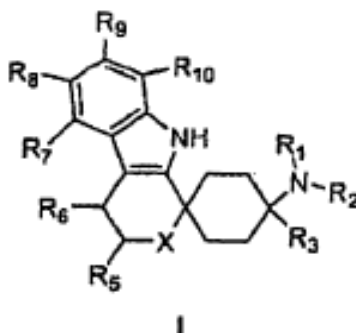
**Solución parenteral de un derivado de ciclohexano espirocíclico**

35 38 g de uno de los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención, en este caso el ejemplo comparativo de referencia RV-3, se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa anhidra para inyección.



## REIVINDICACIONES

1. Derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I,



donde

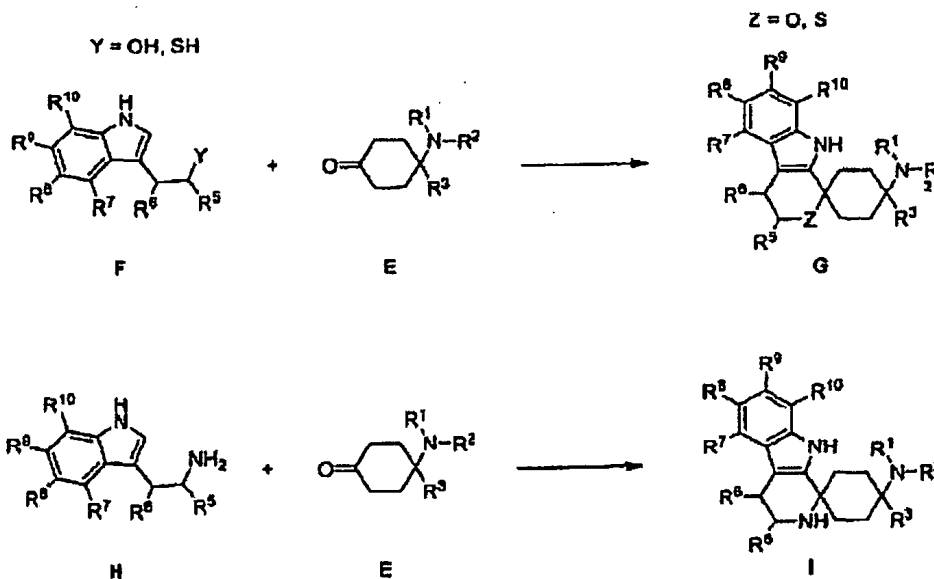
- 5  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un anillo y representan  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;
- $R^3$  representa alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );
- 10  $R^5$  representa  $=\text{O}$ ; H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{CONR}^{13}$ ,  $\text{OR}^{13}$ ; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );
- 15  $R^6$  representa H; F, Cl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );
- 20 o  $R^5$  y  $R^6$  representan juntos  $(\text{CH}_2)_n$ , con  $n = 2, 3, 4, 5$  o  $6$ , pudiendo algunos átomos de hidrógeno individuales sustituirse también por F, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ , CN o alquilo( $\text{C}_{1-5}$ );
- $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );
- 25  $R^{13}$  igual a H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo( $\text{C}_{1-3}$ );
- 30  $R^{14}$  y  $R^{15}$  significan, independientemente entre sí, H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de  $\text{C}_{1-3}$ -alquilo; o
- 35  $R^{14}$  y  $R^{15}$  forman juntos  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{CH}_2\text{CH}_2$  o  $(\text{CH}_2)_{3-6}$ ,
- 40  $R^{16}$  igual a H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- X representa O, S, SO,  $\text{SO}_2$  o  $\text{NR}^{17}$ ; siendo  $R^{17}$  H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;  $\text{COR}^{12}$  o  $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ; con  $R^{12}$  igual a H; alquilo( $\text{C}_{1-5}$ ), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo( $\text{C}_{3-8}$ ), en cada caso saturado o

insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>); OR<sup>13</sup>; NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

en forma de racemato; 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.

- 5
2. Derivados de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, caracterizados porque "alquilo sustituido" o "cicloalquilo sustituido" significa alquilo o cicloalquilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significa arilo o heteroarilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 10
3. Derivados de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>3</sup> representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple en el anillo o no sustituido; alquilo(C<sub>1-5</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, cicloalquilo(C<sub>4-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo o bencimidazolilo, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos.
- 15
4. Derivados de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 3, caracterizados porque R<sup>3</sup> representa fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>; tienilo, etilo, n-propilo o n-butilo, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con OCH<sub>3</sub>, OH u OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, en particular por OCH<sub>3</sub>.
- 20
5. Derivados de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, caracterizados porque el grupo R<sup>5</sup> representa H, CH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ofenilo, pudiendo estar sustituido el grupo fenilo con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o representa CH<sub>2</sub>OH.
6. Derivados de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>6</sup> es H; metilo, etilo, CF<sub>3</sub>, bencilo o fenilo, pudiendo estar sustituido el grupo bencilo o fenilo con F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 25
7. Derivados de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-5</sub>) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, tienilo, pirimidinilo, piridilo, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>.
- 30
8. Derivados de ciclohexano espirocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque X representa O.
9. Derivados de ciclohexano espirocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque X representa NR<sup>17</sup>.
10. Derivados de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, pertenecientes al grupo consistente en
- 35
- N-(6'-fluo-4',9'-dihidro-4-fenilespiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il)acetidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1)
- 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b1]indol] (diastereoisómero polar)
- 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol] (diastereoisómero apolar)
- 40
- 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol] (uno de 2 diastereoisómeros posibles)
- 1-(4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (diastereoisómero polar)
- 45
- 4-(acetidin-1-il)-6'-fluo-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro [ciclohexano-1,1'-pirano[3, 4-b] indol] 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato (1:1) (diastereoisómero apolar)
- en caso dado también en forma de mezcla.
11. Procedimiento para la producción de derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizado porque un educto de fórmula general E se somete a reacción con un educto de fórmula general F o H, bajo la adición de ácido, o de su trimetilsilil éster, por ejemplo trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, por ejemplo dicloroetano, diclorometano, cloroformo,
- 50

acetonitrilo, dietil éter o nitrometano, teniendo los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> a R<sup>10</sup> los significados indicados en la reivindicación 1.



- 5 12. Procedimiento para la producción de derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1 donde X significa NR<sup>17</sup> y R<sup>17</sup> significa COR<sup>12</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, caracterizado porque un derivado de ciclohexano espirocíclico donde X significa NH se somete a reacción con un anhídrido o un cloruro de ácido bajo adición de una base, por ejemplo trietilamina, preferentemente bajo radiación de microondas.
- 10 13. Procedimiento para la producción de derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1 donde X significa SO o SO<sub>2</sub>, caracterizado porque un derivado de ciclohexano espirocíclico donde X significa S se oxida con ayuda de un agente oxidante, por ejemplo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- 15 14. Medicamento que contiene al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en caso dado en forma de su racemato, de estereoisómeros puros, en particular enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos, y que en caso dado también contiene aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 20 15. Utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en caso dado en forma de su racemato, de estereoisómeros puros, en particular enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.
- 25 16. Utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 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 de aprendizaje y 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 opiáceo 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 de opiáceos.
- 30
- 35