

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 390 468**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06724117 .4**

(96) Fecha de presentación: **07.04.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1868600**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

(54) Título: **Derivados de ciclohexano espirocíclicos para el tratamiento de la dependencia a una sustancia**

(30) Prioridad:

11.04.2005 DE 102005016460

(73) Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2012

(72) Inventor/es:

**FRIDERICHSH, ELMAR;
KÖGEL, BABETTE-YVONNE y
LINZ, KLAUS**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 390 468 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 para el tratamiento de la dependencia a una sustancia

La dependencia a los opiáceos representa un gran problema médico y social que requiere una intensa asistencia médica. Como terapia estándar se lleva a cabo la sustitución por un opioide μ especialmente adecuado.

Algunas sustancias ya conocidas clínicamente para la terapia de sustitución en la dependencia a los opiáceos son:

- Metadona (racemato, con menos frecuencia levometadona),
- LAAM (α -acetilmetadol),
- Buprenorfina.

10 Las tres sustancias se utilizan con los mismos objetivos:

- Satisfacer la "necesidad" de los opiáceos, pero sin "subida" y con una euforia claramente reducida,
- Prevenir los síntomas de abstinencia físicos,
- Reinsertar socialmente al paciente (vida ordenada, capacidad de trabajo, alejamiento del ambiente del consumo de drogas),
- Reducir a largo plazo la dosis de opiáceos hasta una total abstinencia.

Para lograr estos efectos, los medicamentos sustitutivos deben presentar las siguientes propiedades:

- Disponibilidad de administración oral (y en caso dado también cutánea).
- Efectos de larga duración (1 - 3 días, o incluso más en caso dado).
- Un efecto de alta intensidad (potencia).
- Bajo nivel de euforia.
- Poca "subida".
- Menores síntomas de abstinencia.
- Alta tolerabilidad a largo plazo (poco estreñimiento, tolerancia cardiovascular).

25 Los medicamentos estándar utilizados hasta la fecha sólo presentan estas propiedades de forma parcial, de modo que se producen deficiencias en su uso terapéutico.

Los medicamentos estándar actuales presentan los siguientes problemas esenciales.

La metadona tiene un alto potencial de abuso. Debido a la corta duración del efecto, se requiere una administración diaria. Además produce estreñimiento como efecto secundario.

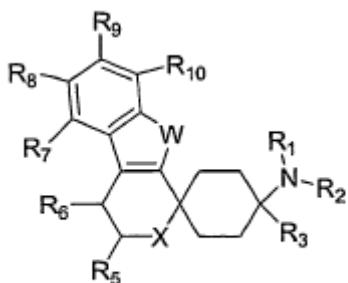
El LAAM tiene la desventaja de su alta cardiotoxicidad y puede provocar arritmias Torsade de Pointes.

30 La buprenorfina tiene una alta toxicidad en combinación con benzodiacepinas.

En los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539 se describen compuestos particularmente adecuados para el tratamiento del dolor, pero también, entre otras cosas, para el tratamiento de los síndromes de abstinencia y para reducir el potencial de adicción a opioides. Se ha demostrado que algunos compuestos seleccionados de esta solicitud de patente son especialmente adecuados como medicamentos sustitutivos.

35 El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que puedan ser utilizados como medicamentos sustitutivos en casos de dependencia a los opiáceos y que presenten ventajas frente a las terapias estándar.

Así, el objeto de la invención son compuestos seleccionados de entre el grupo de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I



donde

- R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H o CH₃ o forman un anillo junto con (CH₂)₄ o (CH₂)₅; no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo;
- 5 R³ representa fenilo, bencilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, OH, CN u OCH₃ o no sustituido;
- W representa NR⁴, O o S; donde
- R⁴ representa H; alquilo(C₁₋₅), fenilo; fenilo unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), COR¹², SO₂R¹²,
- 10 siendo R¹² igual a H; alquilo(C₁₋₇) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple con OH, F o COO-alquilo(C₁₋₄) o no sustituido; cicloalquilo(C₄₋₆); arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, CF₃, OCH₃, alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado; o fenilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃) saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, CF₃, OCH₃, alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado; o cicloalquilo(C₅₋₆) unido a través de un alquilo(C₁₋₃) saturado o insaturado; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;
- 15 R⁵ representa H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple con OH, F, CF₃ o CN o no sustituido;
- R⁶ representa H;
- 20 o R⁵ y R⁶ juntos significan (CH₂)_n, con n = 2, 3, 4, 5 o 6, pudiendo estar sustituidos también algunos átomos de hidrógeno individuales por F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o alquilo(C₁₋₅);
- R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OH, OCH₃, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, alquilo(C₁₋₅), heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple con bencilo, CH₃, Cl, F, OCH₃ u OH o no sustituido;
- 25 siendo R¹³ igual a H o alquilo(C₁₋₅); con R¹⁴ y R¹⁵, independientemente entre sí, representando H o alquilo(C₁₋₅);
- X representa O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷; siendo R¹⁷ H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, COR¹² o SO₂R¹²;
- 30 en forma de diastereoisómeros puros, racematos, enantiómeros puros o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla;
- como bases o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos;
- siendo la relación entre la afinidad por el receptor ORL1 y la afinidad por el receptor opioide μ igual a 1,7 o superior, para producir un medicamento para el tratamiento de la dependencia a una sustancia.
- 35 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 contráin (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 a través de 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.

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, 5 principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato y 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, 10 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 λ^6 -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido 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 hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo(C₁₋₃)", "alquilo(C₁₋₅)", "alquilo(C₁₋₇)" y "alquilo(C₁₋₄)" comprenden grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados de cadena lineal o ramificada, de 1, 2 o 3 átomos de C; 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C; 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C o 1, 2, 3 o 4 átomos de C, respectivamente. Los compuestos insaturados presentan al menos un enlace doble C-C o al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se 15 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 (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(CH₂)=CH-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo y pentinilo.

Para los fines de esta invención, el término "cicloalquilo(C₅₋₆)" se refiere a hidrocarburos cíclicos de 5 o 6 átomos de carbono, pudiendo tratarse de hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos). Ventajosamente, el cicloalquilo(C₅₋₆) se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopentilo y ciclohexilo.

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. Los 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 la sustitución en el heterociclo, los 25 sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del heteroarilo. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo o carbazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de estructura general I a través de cualquiera 30 de los miembros de anillo posibles del grupo heteroarilo. El piridilo y el tienilo son especialmente preferentes. También son especialmente preferentes pirazolilo y furilo.

Sorprendentemente, las investigaciones de experimentación en animales con las sustancias de los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539 han demostrado que las sustancias con una afinidad por ORL-1 especialmente alta, que no es menor que la afinidad por el receptor de opioides μ en más de un orden de magnitud, son especialmente adecuadas como sustitutivos de los opiáceos y, por consiguiente, tienen potencial para mejorar de modo esencial la 35 terapia de sustitución.

Entre los espirocompuestos descritos en los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539 hay compuestos con mayor y menor componente ORL-1. En el ensayo de saltos por abstinencia inducida por naloxona en ratones se ha podido demostrar que los compuestos espirocíclicos con un componente ORL-1 que no es más débil que el componente μ en más de un factor 10 reprimen los saltos por abstinencia. En cambio, los compuestos con un componente ORL1 40 más débil provocan saltos por abstinencia. En el ensayo de "saltos por abstinencia", los ratones son tratados varias veces con la sustancia de ensayo durante un intervalo de tiempo determinado. En caso de un opioide μ , en dicho intervalo de tiempo se produce una dependencia física. Al final del tratamiento, el efecto del opioide se interrumpe de repente mediante la administración de naloxona, un antagonista μ . En caso de desarrollarse una dependencia física, los ratones muestran unos síntomas de abstinencia característicos que se manifiestan en forma de saltos (Saelens JK, Arch 45 Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971).

Debido al componente activo de ORL1, los compuestos según la invención tienen propiedades adicionales que no poseen sustancias estándar tales como metadona, LAAM o buprenorfina, y que mejoran la terapia sustitutiva. En el ensayo de saltos por abstinencia en ratones se ha demostrado que, en los animales tratados con agonistas μ /ORL1 combinados, como en el Ejemplo 1, Ejemplo 3 o Ejemplo 4, la naloxona no provoca comportamiento de abstinencia alguno o sólo en un grado mínimo. Esto demuestra que con el componente ORL1 se reprimen los síntomas de la abstinencia. Esto implica una ventaja esencial cuando estas sustancias se utilizan en el tratamiento de la abstinencia, ya que la aparición de sus síntomas es uno de los efectos secundarios más importantes de esta terapia y, con frecuencia, conduce a una interrupción de la misma. La relación de la afinidad ORL1/ μ debería ser de 1,7 o superior.

Este resultado, es decir, que los compuestos según la invención con un componente ORL-1 más fuerte reprimen los saltos por abstinencia que deberían ser provocados por el componente μ , demuestra la eficacia de estos compuestos para su uso en la terapia de sustitución. Por ello, es preferible que la dependencia a las sustancias consista en una dependencia a opiáceos, por ejemplo a alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, hidrocodona, hidromorfona, cetobemidona, LAAM,

levorfanol, meptazinol, oxicodona, oximorfona, fentanilo, morfina, heroína, petidina, sufentanilo o tilidina, preferentemente morfina, metadona o heroína.

Los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención se pueden utilizar también en combinación con un antagonista del receptor opioide, preferentemente con naloxona.

- 5 En la síntesis de los compuestos según la invención tal como se describe en los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539 se pueden producir dos o más diastereoisómeros. En la mayoría de los casos, los diastereoisómeros apolares presentan, en comparación con los polares, una mayor afinidad por los dos receptores opiáceos analizados. Por ello, es preferible que las sustancias según la invención se encuentren en forma de diastereoisómero apolar.
- 10 En el sentido de esta invención, se seleccionan derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R³ representa fenilo, sustituido de forma simple o múltiple con F, OH, Cl u OCH₃ o no sustituido, o bencilo.

También se seleccionan derivados de ciclohexano espirocíclicos en los que R¹ y R² representan CH₃.

La fórmula general I incluye derivados de ciclohexano espirocíclicos del siguiente grupo:

1. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 15 2. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2-nitrobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
3. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
4. 1,1-(3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
5. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
6. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,6-dimetil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
- 20 7. 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
8. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-hidroximetil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
9. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
10. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(metoxicarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
11. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 25 12. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-aza-9-oxafluoreno
13. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
14. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-acetil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
15. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
16. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-cloro-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 30 17. 1,1-(3-dimetilamino-3-(2-piridil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
18. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
19. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-acetyl-7-fluor-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
20. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
21. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 35 22. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno
23. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
24. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-tienil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
25. 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
26. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 40 27. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno

28. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno
29. 1,1-(3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
30. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
31. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 5 32. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-hidroxi-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
33. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-hidroxifenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
34. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno
35. 6,6-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,2,3,4,4a,6,7,11c-octahidro-5-oxa-7-azabenzo[c]fluoreno
36. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 10 37. 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-2-acetil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
38. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
39. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
40. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
41. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-bromo-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
- 15 42. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
43. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-bromo-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
44. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
45. 1,1-(3-(1-pirrolidil)-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
46. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7,8-dicloro-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
- 20 47. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
48. 1,1-(3-metilamino-3-(2-tienil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol
49. 1,1-(3-metilamino-3-(2-tienil)pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol
50. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-cinamoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
51. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,3-dimetilbutanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 25 52. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(ciclopentilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
53. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3,3-dimetilbutanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
54. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(pentanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
55. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
56. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 30 57. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-fluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
58. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
59. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-metilbutanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
60. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
61. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-benzoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 35 62. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
63. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
64. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno

65. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
66. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(tien-2-ilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
67. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
68. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-butanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 5 69. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
70. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-fluor-5-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
71. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2,3-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
72. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
73. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-fenilpropanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 10 74. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3,4-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
75. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-cinamoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
76. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,6-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
77. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-metoxicarbonilpropanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
78. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-clorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 15 79. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-fluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
80. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2,6-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
81. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,4-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
82. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
83. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-ciclohexilcarbonil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 20 84. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-ciclopentilpropanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
85. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-fluor-3-trifluorometil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
86. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
87. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 25 88. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-ciclobutilcarbonil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
89. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,6-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
90. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
91. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-tienilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
92. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-propanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 30 93. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2,4-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
94. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,5-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
95. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-terc-butilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
96. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-metoxicarbonilpropanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
97. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,4-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 35 98. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-etylhexanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
99. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
100. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-fenilpropanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno

101. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-fluor-5-trifluormetil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
102. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-fluor-5-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
103. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-nitrobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 5 104. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3,5-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
105. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
106. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,4-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
107. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(4-clorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
108. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 10 109. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2,3,4,5-tetrafluoro-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
110. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2,6-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
111. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
112. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2,4-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 15 113. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-metoxicarbonil-propanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
114. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-clorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
115. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-fluor-5-trifluorometil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 20 116. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-fluor-4-trifluorometil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
117. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2-tienilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
118. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,6-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
119. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-2-(3,4-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 25 120. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
121. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-metoxicarbonilpropanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
122. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-fluor-6-trifluorometil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
123. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 30 124. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3,5-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
125. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
126. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-pentanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
127. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(6-fluor-2-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
128. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- 35 129. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(4-terc-butilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
130. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
131. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,5-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
132. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
133. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-nitrobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno

134. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-nitrobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 135. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 136. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-tienilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 137. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-fluor-4-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 5 138. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-fluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 139. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(ciclobutilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 140. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 141. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2,5-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 142. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-bromobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 10 143. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-fluor-5-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 144. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-fluor-5-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 145. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2,3-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
- En el marco de la presente invención se seleccionan compuestos de entre el siguiente grupo:
50. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-cinamoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 15 51. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,3-dimetilbutanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 52. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(ciclopentilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 53. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3,3-dimetilbutanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 54. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(pentanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 55. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 20 56. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 57. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-fluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 58. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 59. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-metilbutanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 60. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 25 61. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-benzoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 62. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 63. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 64. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 65. 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 30 66. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(tien-2-ilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 67. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 68. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-butanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 69. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 70. 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-fluor-5-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 35 71. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2,3-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno
 72. 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno

- La síntesis de los compuestos se describe en los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539. El aislamiento de los compuestos según la invención mediante cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria conduce a una separación de los diastereoisómeros de diferente polaridad. Éstos se caracterizaron en función de su tiempo de propagación como diastereoisómero "apolar" (tiempo de propagación más corto) y diastereoisómero "polar" (tiempo de propagación más largo). Se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt. Los análisis por cromatografía de capa fina se realizaron con placas preparadas para HPTLC de la firma E. Merck, Darmstadt. Como eluyente se utilizó por ejemplo metanol/acetato de etilo en una proporción 1:1, 2:1, 3:1 o 4:1, preferentemente 3:1, metanol/disolución concentrada de amoníaco 99,5:0,5, o metanol/acetato de etilo/disolución concentrada de amoníaco en una proporción 66:33:0,5.
- Además de al menos un compuesto según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, 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 pulverización 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, vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y pulverizaciones. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos según la invención de forma retardada. Los compuestos según la invención también se pueden utilizar en formas parenterales de depósito de larga duración, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio, también se pueden añadir otros principios activos conocidos por los especialistas a los medicamentos según la invención.
- La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función de su peso, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 1 mg/kg, preferentemente de 0,0001 a 0,05 mg/kg, de al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención.
- Además de al menos un compuesto según la invención, todas las formas arriba indicadas de los medicamentos según la invención pueden contener otro principio activo, en particular un antagonista opioide, preferentemente naloxona.
- ### 30 Análisis comparativos
- La medicación estándar levometadona, que no tiene ningún componente ORL-1 digno de mención, se analizó en el ensayo de saltos por abstinencia con objeto de comparar. La levometadona, que forma parte de los medicamentos estándar en la terapia sustitutiva, también indujo saltos por abstinencia.
- Entre los compuestos descritos en los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539 se encuentra toda una serie de sustancias con poco componente ORL-1. Dos representantes típicos con poco componente ORL-1 (compuestos m y n) se sometieron también al ensayo de saltos por abstinencia e indujeron saltos por abstinencia. Esto demuestra la importancia del componente ORL-1 para la idoneidad de una sustancia en la terapia de sustitución dentro del grupo de los compuestos descritos en los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539.
- Entre las propiedades buscadas y parcialmente logradas con los medicamentos estándar se encuentran las siguientes:
- 40 1. Alta potencia opioide.
 2. Actividad intrínseca íntegra.
 3. Efecto de larga duración (los metabolitos activos, por ejemplo de LAAM, son incluso deseables en esta indicación!).
 4. Comienzo lento del efecto, en especial en caso de administración oral (menor "subida").
 - 45 5. Baja cardiotoxicidad.
- Mientras que, en el caso de las sustancias estándar, algunas de estas propiedades no están presentes o sólo se desarrollan de forma insuficiente, en el caso de los compuestos según la invención se han podido demostrar todas las propiedades requeridas.
- Los compuestos según la invención muestran efectos secundarios cardiovasculares claramente reducidos en comparación con la metadona y el LAAM. Los efectos secundarios cardiovasculares se atribuyen a un retraso de la repolarización cardíaca (se manifiesta como una prolongación QTc en ECG superficial) provocado por un bloqueo de un canal de potasio especial (HERG) (Kornick y col. Pain 2003, 105, 499-506). Tanto la metadona como el LAAM muestran interacciones con el canal HERG (Jiesheng y col., Eur. J. Pharmacol. 2003, 458, 25-29; Katchman y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 688-694). En relación con el reglamento de Orlaam (LAAM), en 2001 la FDA advirtió de los

efectos cardiovasculares (JAMA 2001, 285, 2705). En el caso de los compuestos según la invención, se ha demostrado por ejemplo que los efectos secundarios cardiovasculares se mejoran claramente en comparación con la metadona y el LAAM.

Ejemplos

- 5 Dentro del grupo de los espirocompuestos descritos en los documentos WO 0443967 y PCT/EP2004/014539 existen compuestos con más y con menos componente ORL-1.

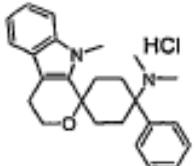
Medida de la unión a ORL1

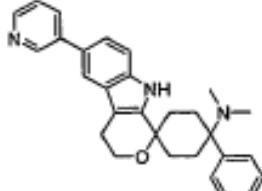
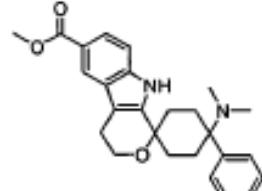
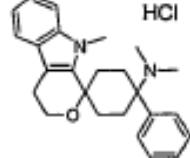
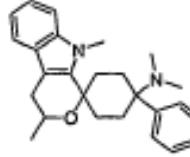
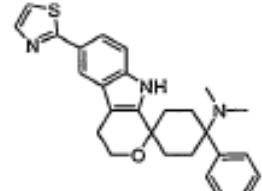
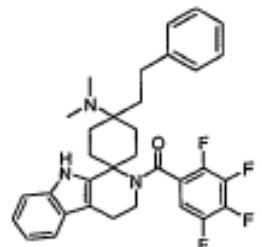
Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión a receptor con ^3H -nociceptina/orfanina FQ con membranas de células ORL1 de CHO recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La concentración de ^3H -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_2 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), mediante una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K_i nanomolar o en % de inhibición con $c = 1 \mu\text{M}$.

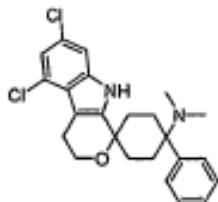
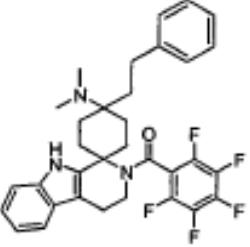
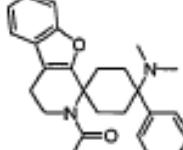
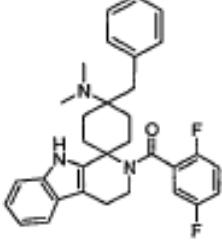
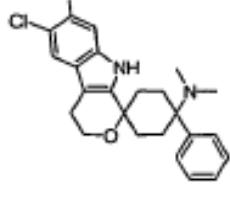
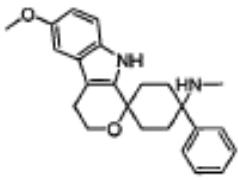
Medida de la unión a μ

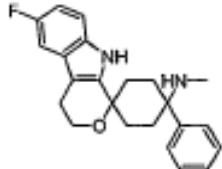
La afinidad del receptor por el receptor opiáceo- μ humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, series de diluciones del derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido a ensayar en cada caso se incubaron durante 90 minutos, a temperatura ambiente, con una preparación de membrana receptora (15-40 μg proteína por 250 μl de carga de incubación) de células K1 de CHO, que expresan el receptor opiáceo- μ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [^3H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amesham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), a un volumen total de 250 μl . Como tampón de incubación se utilizó 50 mmol/l Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 25 $\mu\text{mol/l}$ de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000g y la radiactividad se midió en un β -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo- μ humano a una concentración de las sustancias de prueba de 1 $\mu\text{mol/l}$, indicándose como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, con diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calcularon parte de las concentraciones de inhibición IC_{50} , que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante conversión con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo.

- 35 En la siguiente tabla se indican a modo de ejemplos algunos compuestos de alta unión al receptor opiáceo- μ pero que tienen poco componente ORL-1:

Comp.	Estructura	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i (\mu\text{M}) / K_i(\text{ORL1})$ (sólo en valores K_i medidos)	ORL-1 [1 μM], % de inhibición	Receptor μ -opiáceo [1 μM], % de inhibición
a			1	83

Comp.	Estructura	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i (\mu) / K_i(\text{ORL1})$ (sólo en valores K_i medidos)	ORL-1 [1 μM], % de inhibición	Receptor μ -opiáceo [1 μM], % de inhibición
b	 Citrato		5	89
c	 Citrato		101	74
d			13	83
e	 Citrato		15	75
f	 Citrato		27	92
g			31	91

Comp.	Estructura	Relación ORL1/μ calculada como Ki (μ) / Ki(ORL1) (sólo en valores Ki medidos)	ORL-1 [1 μM], % de inhibición	Receptor μ-opiáceo [1 μM], % de inhibición
h			32	97
i			32	99
j	 Citrato		33	78
k			41	82
l	 Citrato		43	100
m	 Citrato	0,03	69 nM (Ki) 2,4 nM (Ki)	

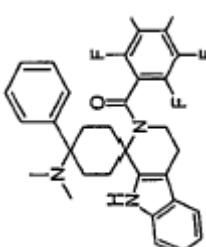
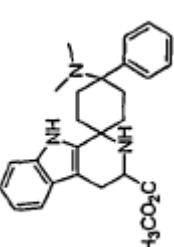
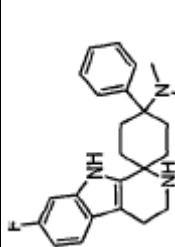
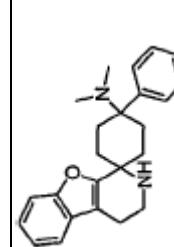
Comp.	Estructura	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i (\mu) / K_i(ORL1)$ (sólo en valores K_i medidos)	ORL-1 [1 μ M], % de inhibición	Receptor μ -opiáceo [1 μ M], % de inhibición
n	 Hemicitrato	0,1	14,3 nM (K_i)	1,8 nM (K_i)

Tal como se muestra a modo de ejemplo con los compuestos m y n, estos compuestos no reprimen los saltos por abstinencia.

En comparación, los siguientes compuestos presentan una relación ORL1/ μ prácticamente equilibrada. Los compuestos según la invención tienen un componente ORL1 más marcado. La relación ORL1: μ es de al menos 1,7:

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
1*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicítrato Diastereoisómero apolar	2	0,0034	0,0058
2*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(2-nitrobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno		0,32	0,0038	0,0012
3*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahydropirano [3,4-b]indol	Hemicítrato Diastereoisómero apolar	2,45	0,0026	0,006
4*		1,1-(3-dimethylamino-3-(2-thienyl)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydropirano [3,4-b]indol	Hemicítrato Diastereoisómero apolar	2,07	0,0003	0,0006

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
5*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicitrato Diastereoisómero apolar	3,82	0,0012	0,0047
6*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-3,6-dimetil-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicitrato Uno de dos diastereoisómeros	3,18	0,0044	0,014
7*		1,1-(3-dimethylamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicitrato Uno de dos diastereoisómeros	3,00	0,0032	0,010
8*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-3-hidroximetil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	Dicitrato Mezcla de diastereoisómeros	2,70	0,0010	0,0027

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
9*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno		0,32	0,13	0,041
10*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-(methoxycarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	Citrato Mezcla de diastereoisómeros	2,67	0,0009	0,0023
11*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-7-fluor-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	Citrato Diastereoisómero polar	2,46	0,007	0,02
12*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-1,3,4,9-tetrahydro-2-aza-9-oxafluoreno	Citrato Mezcla de diastereoisómeros	2,39	0,07	0,17

Nº	Compuuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
13*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	Mezcla de diastereoisómeros	2,22	0,0036	0,008
14*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	Clorhidrato Diastereoisómero apolar	1,98	0,0029	0,006
15*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-chlorophenyl)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	Hemicitrato Uno de dos diastereoisómeros	1,79	0,0012	0,0022
16*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-chlorophenyl)pentametilen)-6-chloro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Citrato Diastereoisómero apolar	1,77	0,06	0,11
17*		1,1-(3-dimethylamino-3-(2-pyridyl)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	Mezcla de diastereoisómeros	1,75	0,0016	0,0028

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
18*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fienil)pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicítrato Diastereoisómero apolar	1,62	0,0003	0,0006
19*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-acetyl-7-fluor-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	Cítrato Mezcla de diastereoisómeros	1,41	0,0011	0,0016
20*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	Diclorhidrato Mezcla de diastereoisómeros	1,38	0,0003	0,0004
21*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Cítrato Mezcla de diastereoisómeros	1,38	0,04	0,06
22*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno	Cítrato Mezcla de diastereoisómeros	1,33	0,02	0,02

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
23*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-3-methyl-6-nitro-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Citratoo Diastereoisómero polar	1,29	0,03	0,04
24*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-tienil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicitratoo Diastereoisómero apolar	1,19	0,0006	0,0007
25*		1,1-(3-dimethylamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorenó	Mezcla de diastereoisómeros	1,12	0,0026	0,0029
26*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorenó	Citratoo Uno de dos diastereoisómeros	0,94	0,0005	0,0005
27*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-oxo-1,3,4,9-tetrahydro-2-tia-9-azafluorenó	Citratoo	0,94	0,06	0,06

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
28*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno	Hemicítrato Diastereoisómero apolar	0,84	0,0037	0,00031
29*		1,1-(3-dimethylamino-3-(2-tienil)pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]indol	Diastereoisómero apolar	0,82	0,0007	0,00006
30*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	Diclorhidrato Mezcla de diastereoisómeros	0,78	0,0006	0,00005
31*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol	Hemicítrato Uno de dos diastereoisómeros	0,73	0,08	0,06
32*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-6-hidroxi-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol	Citrato Uno de dos diastereoisómeros	0,7	0,0016	0,00011

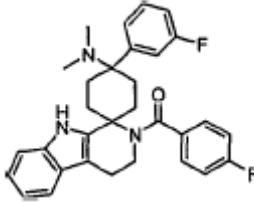
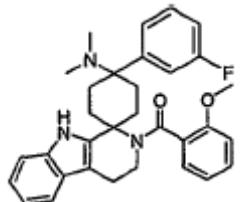
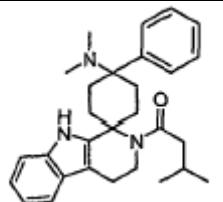
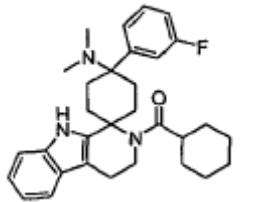
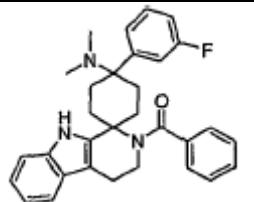
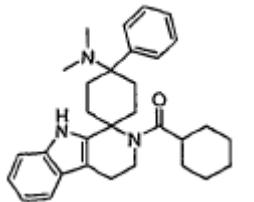
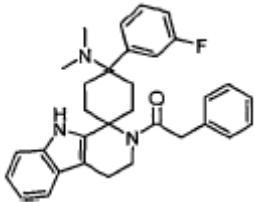
Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano K_i [μ M]	μ K_i [μ M]
33*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-hydroxyphenyl)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Metilsulfonato Uno de dos diastereoisómeros	0,66	0,014	0,009
34*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno	Citratato Diastereoisómero polar	0,62	0,13	0,08
35*		6,6-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-1,2,3,4,4a,6,7,11c-octahidro-5-oxa-7-aza-benzo[c]fluoreno	Citratato Mezcla de diastereoisómeros	0,62	0,11	0,07
36*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahydropiranof[3,4-b]indol	Hemicitrato Uno de dos diastereoisómeros	0,60	0,0045	0,0027

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
37*		1,1-(3-dimethylamino-3-(4-fluorophenyl)pentametilen)-2-acetyl-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	Citato Mezcla de diastereoisómeros	0,55	0,006	0,0033
38*		1,1-(3-dimethylamino-3-bençilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	Uno de dos diastereoisómeros	0,54	0,0011	0,0006
39*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	Diclorhidrato Uno de dos diastereoisómeros	0,51	0,0014	0,0007
40*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	Diastereoisómero polar	0,47	0,03	0,02
41*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-6-bromo-3-metil-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicitrato Uno de dos diastereoisómeros	0,45	0,02	0,010

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
42*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethien)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Citato Diastereoisómero polar	0,42	0,02	0,009
43*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethien)-6-bromo-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicítrato Uno de dos diastereoisómeros	0,37	0,05	0,0020
44*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethien)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Clorhidrato Diastereoisómero apolar	0,34	0,006	0,00020
45*		1,1-(3-(1-pirrolidil)-3-phenylpenta-metilen)-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Hemicítrato Diastereoisómero apolar	0,31	0,0035	0,0011

Nº	Compuesto *Ej.p. comparativo	Nombre	Observaciones	Relación ORL1/ μ calculada como $K_i(\mu)/K_i(ORL1)$	ORL1 humano $K_i [\mu M]$	$\mu K_i [\mu M]$
46*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-7,8-dicloro-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Metanosulfonato Uno de dos diastereoisómeros	0,31	0,0045	0,0014
47*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-6-(1-bencil-pirazol-4-Il)-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Clorhidrato Diastereoisómero apolar	2,73	0,0044	0,012
48*		1,1-(3-metilamino-3-(2-tienil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Uno de dos diastereoisómeros	6,56	0,00032	0,00021
49*		1,1-(3-metilamino-3-(2-tienil)pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahydropirano[3,4-b]indol	Citrato Uno de dos diastereoisómeros	0,7	0,0042	0,00028

Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
50		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-cinamoil-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	21,43	0,0014	0,03
51		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(3,3-dimethylbutanoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	5,00	0,0026	0,013
52		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(cyclopentylcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	4,78	0,0067	0,032
53		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentamethine)-2-(3,3-dimethylbutanoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	3,54	0,0048	0,017
54		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(pentanoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	3,42	0,0038	0,013
55		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	3,14	0,022	0,069
56		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentamethine)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	2,90	0,01	0,029

Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
57		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(4-fluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	2,83	0,0046	0,013
58		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(2-methoxybenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	2,78	0,00097	0,0027
59		1,1-(3-dimethylamino)-3-phenylpentamethine-2-(3-methylbutanoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	2,68	0,0041	0,011
60		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(cyclohexylcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	2,60	0,025	0,065
61		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-benzoyl-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	2,50	0,0034	0,0085
62		1,1-(3-dimethylamino)-3-phenylpentamethine-2-(cyclohexylcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	2,40	0,002	0,0048
63		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(phenylacetil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	2,35	0,002	0,0047

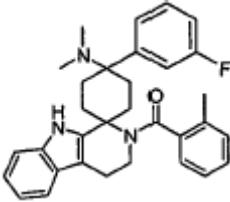
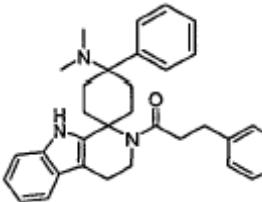
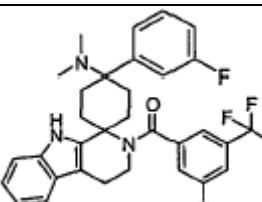
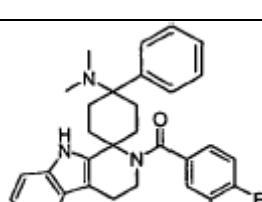
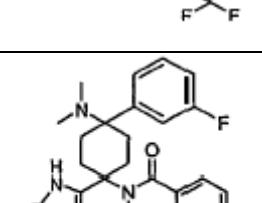
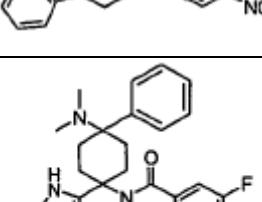
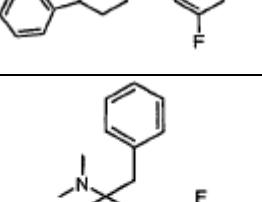
Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
64		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(4-methoxybenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	2,29	0,038	0,087
65		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethine)-2-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	2,18	0,0078	0,017
66		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(2-(thien-2-ylacetil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene)	2,12	0,017	0,036
67		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(phenylacetil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	2,07	0,0014	0,0029
68		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-butanoil-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	2,00	0,0014	0,0028
69		1,1-(3-dimethylamino-3-benzylpentamethine)-2-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,91	0,011	0,021
70		1,1-(3-dimethylamino-3-benzylpentamethine)-2-(3-fluoro-5-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,82	0,0077	0,014

Ej.p.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
71		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(2,3-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuorene	1,79	0,0014	0,0025
72		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(4-methylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuorene	1,77	0,026	0,046
73*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(phenylpentamethine)-2-(3-phenylpropanoate)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuorene	1,64	0,028	0,046
74*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(phenylpentamethine)-2-(3,4-dichlorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuorene	1,64	0,014	0,023
75*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(benzylpentamethine)-2-cinnamoyl-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuorene	1,54	0,024	0,037
76*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(benzylpentamethine)-2-(2,6-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuorene	1,54	0,054	0,083
77*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(benzylpentamethine)-2-(3-methoxycarbonilpropanoate)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuorene	1,50	0,01	0,015

Ej.p.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
78*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentametilen)-2-(3-chlorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,50	0,018	0,027
79*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-(3-fluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,50	0,0028	0,0042
80*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-(2,6-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,50	0,01	0,015
81*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentametilen)-2-(3,4-dichlorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,37	0,019	0,026
82*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,35	0,06	0,081
83*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-cyclohexylcarbonyl-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,31	0,013	0,017
84*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentametilen)-2-(3-cyclopentylpropanoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,29	0,0093	0,012

Ej.p.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
85*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(4-fluor-3-trifluoromethylbenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,28	0,0071	0,0091
86*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(4-methylbenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,24	0,0055	0,0068
87*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(3,4,5-trimethoxybenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,21	0,019	0,023
88*		1,1-(3-dimethylamino)-3-benzylpentamethine-2-cyclobutylcarbonil-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,17	0,041	0,048
89*		1,1-(3-dimethylamino)-3-benzylpentamethine-2-(2,6-dichlorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,14	0,029	0,033
90*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(3-methoxybenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,12	0,098	0,11
91*		1,1-(3-dimethylamino)-3-fenylpentamethine-2-(2-thienylcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	1,09	0,032	0,035

Ej.p.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
92*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethien)-2-propanoilo-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,07	0,057	0,061
93*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethien)-2-(2,4-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,06	0,016	0,017
94*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethien)-2-(3,5-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,06	0,0035	0,0037
95*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethien)-2-(4-tert-butylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,06	0,0090	0,0095
96*		1,1-(3-dimethylamino-3-benzoylepentamethien)-2-(3-methoxycarbonilpropanoilo)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,05	0,066	0,069
97*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethien)-2-(3,4-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,04	0,0023	0,0024
98*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentamethien)-2-(2-ethylhexanoilo)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	1,04	0,047	0,049

Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
99*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(2-methylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	1,02	0,0092	0,0094
100*		1,1-(3-dimethylamino)-3-phenylpentamethine-2-(3-phenylpropanoate)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	1,00	0,04	0,04
101*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(3-fluoro-5-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	1,00	0,0033	0,0033
102*		1,1-(3-dimethylamino)-3-phenylpentamethine-2-(3-fluoro-5-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	1,00	0,036	0,036
103*		1,1-(3-dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethine-2-(4-nitrobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	0,97	0,0064	0,0062
104*		1,1-(3-dimethylamino)-3-phenylpentamethine-2-(3,5-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	0,95	0,002	0,0019
105*		1,1-(3-dimethylamino)-3-benzylpentamethine-2-(2-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazaphluorene	0,95	0,019	0,018

Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
106*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(3,4-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,94	0,0035	0,0033
107*		1,1-(3-dimethylamino-3-(4-chlorophenyl)pentamethine)-2-(4-chlorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,91	0,011	0,010
108*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(3-methylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,91	0,011	0,010
109*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,90	0,002	0,0018
110*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethine)-2-(2,6-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,88	0,0089	0,0078
111*		1,1-(3-dimethylamino-3-(4-furyl)pentamethine)-2-(4-furylcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,87	0,039	0,034
112*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-chlorophenyl)pentamethine)-2-(4-chlorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,86	0,022	0,019

Ej.p.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
113*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethylene)-2-(3-methoxycarbonyl)-propanoic acid-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,86	0,029	0,025
114*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethylene)-2-(3-chlorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,83	0,0075	0,0062
115*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethylene)-2-(2-fluoro-5-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,80	0,11	0,088
116*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorophenyl)pentamethylene)-2-(2-fluoro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,80	0,0044	0,0035
117*		1,1-(3-dimethylamino-3-benzylpentamethylene)-2-(2-phenylacetil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,79	0,014	0,011
118*		1,1-(3-dimethylamino-3-benzylpentamethylene)-2-(2,6-dichlorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,78	0,093	0,073
119*		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethylene)-2-(3,4-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	0,76	0,0025	0,0019

Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
120*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-methylbenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,75	0,016	0,012
121*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-metoxicarbonilpropanoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,71	0,021	0,015
122*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-fluor-6-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,67	0,0054	0,0036
123*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,65	0,031	0,020
124*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(3,5-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,64	0,0550	0,035
125*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,63	0,0054	0,0034
126*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-pentanoil-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,63	0,0043	0,0027

Ej.p.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
127*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(6-fluor-2-trifluorometil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,62	0,055	0,034
128*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,57	0,028	0,016
129*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(4-terc-butilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,54	0,11	0,059
130*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,54	0,0099	0,0053
131*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,5-diclorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,53	0,030	0,016
132*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,3,4,5,6-pentafluoro-benzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,52	0,075	0,039
133*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-nitrobenzoil)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluoreno	0,52	0,017	0,0088

Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
134*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-nitrobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	0,51	0,069	0,035
135*		1,1-(3-dimethylamino-3-bencilpentametilen)-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	0,50	0,030	0,015
136*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-tienilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	0,48	0,0069	0,0033
137*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-fluor-4-trifluorometil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	0,48	0,065	0,031
138*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-fluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	0,47	0,018	0,0084
139*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(ciclobutilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	0,45	0,075	0,034
140*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno	0,43	0,046	0,020

Ejp.	Compuesto	Nombre	Rel. ORL1/ μ	ORL1, Ki [μ M]	N, Ki [μ M]
141*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2,5-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuoreno	0,42	0,0045	0,0019
142*		1,1-(3-dimethylamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-bromobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuoreno	0,41	0,046	0,019
143*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-fluor-5-trifluorometil-benzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuoreno	0,41	0,037	0,015
144*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-fluor-5-trifluorometil-benzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuoreno	0,39	0,049	0,019
145*		1,1-(3-dimethylamino-3-fenilpentametilen)-2-(2,3-difluorobenzoyl)-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafuoreno	0,33	0,029	0,0096

Ensayo de saltos en ratones: Ensayo para determinar la dependencia física (Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971)

Las sustancias de ensayo se administran en total 7 veces a lo largo de dos días vía intraperitoneal. El primer día se realizaron 5 administraciones a las 9:00, 10:00, 11:00, 13:00 y 15:00 horas y el segundo día a las 9:00 y 11:00 horas.

- 5 Las 3 primeras administraciones comprenden dosis crecientes (esquema de dosificación) y después se continúa con la dosificación de la tercera. La abstinencia se precipita con naloxona 30 mg/kg (i.p.) 2 horas después de la última administración de la sustancia. Inmediatamente después, los animales se introducen individualmente en cajas de observación transparentes (altura 40 cm, diámetro 15 cm) y se cuentan las reacciones de saltos a lo largo de 15 minutos en períodos de 5 minutos en cada caso. El ensayo se realiza también con morfina en una dosificación como 10 comparación/estándar.

La cuantificación de la abstinencia se lleva a cabo contando la cantidad de saltos de 0 a 10 minutos después de la administración de naloxona. Se determina la cantidad de animales por grupo con más de 10 saltos/10 minutos y se documenta como "% de animales positivos". También se calcula la frecuencia media de salto en el grupo. Cada grupo está compuesto por 12 animales.

15

Levometadona

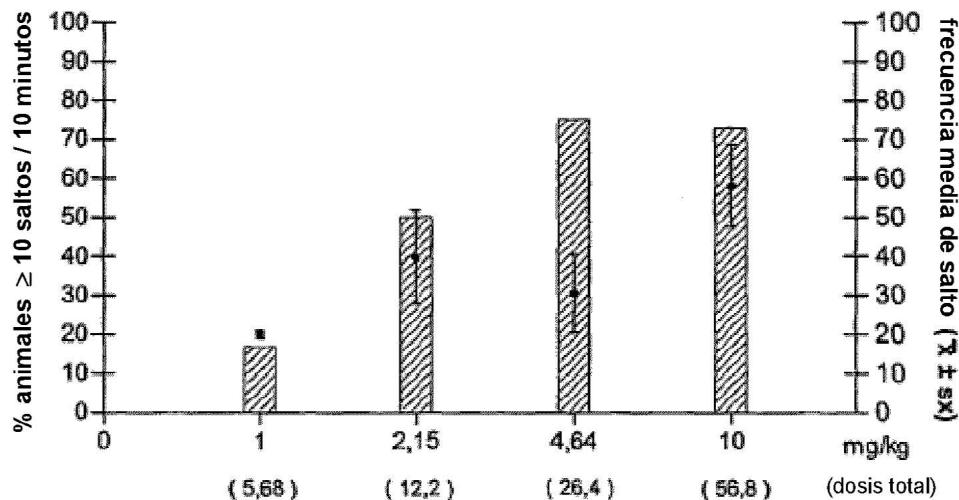
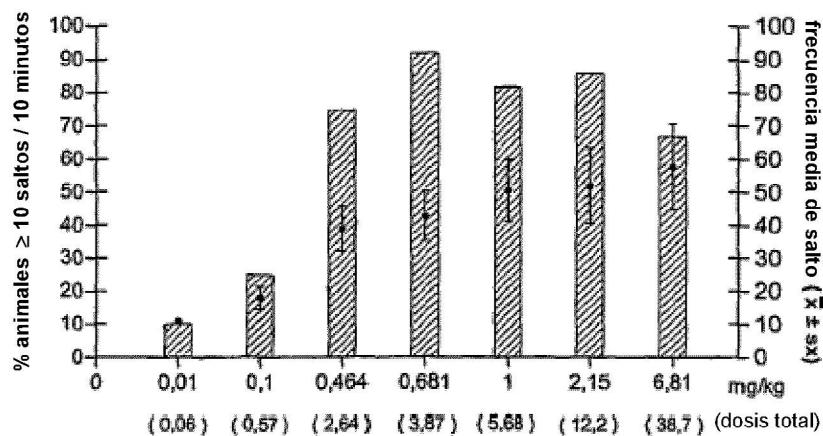


Fig. 1: Saltos por abstinencia después de administración de levometadona



20

Fig. 2: Saltos por abstinencia después de administración del compuesto m

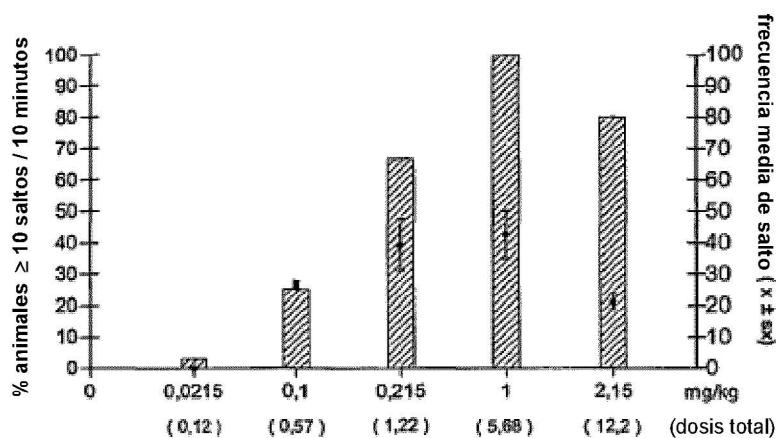


Fig. 3: Saltos por abstinencia después de administración del compuesto n

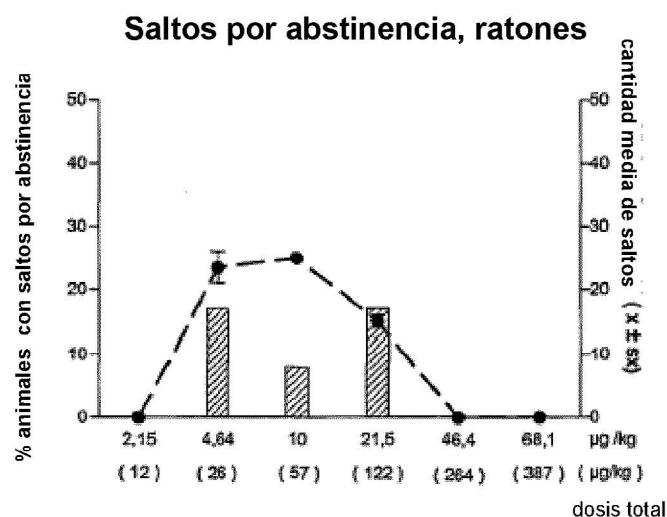


Fig. 4: Saltos por abstinencia después de administración del Ejemplo 1

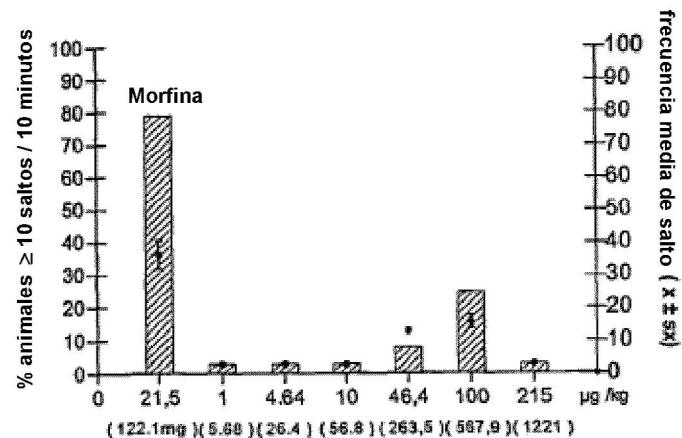


Fig. 5: Saltos por abstinencia después de administración del Ejemplo 3; columna izquierda: morfina (21,5 µg/kg) como sustancia de comparación

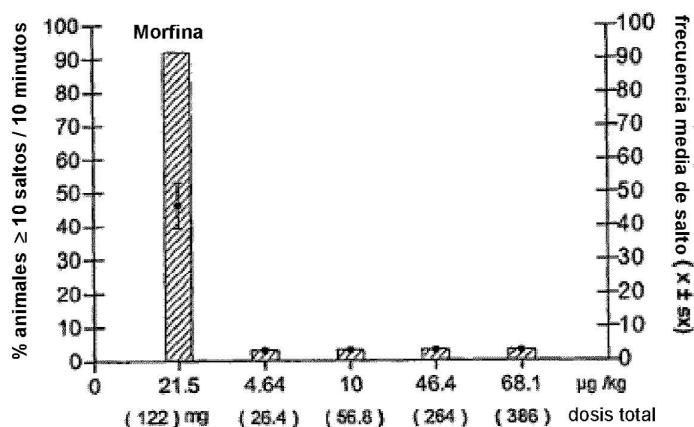


Fig. 6: Saltos por abstinencia después de administración del Ejemplo 4; columna izquierda: morfina (21,5 mg/kg) como sustancia de comparación

5 Análisis de los efectos cardiovasculares

Descripción de método ECG, perro despierto:

Los efectos de las sustancias en la frecuencia cardíaca y parámetros electrocardiográficos se analizaron en perros Beagle despiertos.

- La medida del electrocardiograma (ECG) se llevó a cabo como derivación bipolar en extremidades según Einthoven (derivación II). Para ello, los animales fueron colocados y fijados ligeramente en un soporte especial a modo de hamaca (Animal sling, Harvard Instruments, ZAK, Marktheidenfeld, Alemania). Tanto en la extremidad delantera izquierda como en la derecha se dispuso en cada caso un electrodo de medida y en la extremidad trasera izquierda se dispuso un electrodo de referencia. Todos los electrodos eran electrodos planos, que se fijaron sobre la piel afeitada mediante manguitos de goma. Los electrodos planos se conectaron a un preamplificador de ECG y las señales se digitalizaron de forma continua (frecuencia de digitalización: 2 kHz) con ayuda de un sistema de recopilación y archivo de datos asistido por ordenador (PO-NE-MAH, Gould-Instrument Systems, USA). En cada momento de medida, a partir de 10 intervalos de ECG sucesivos se determinaron los valores medios de los siguientes parámetros: intervalo RR, intervalo PR, intervalo QRS e intervalo QT. La corrección de frecuencia del intervalo QT se llevó a cabo de acuerdo con la fórmula de corrección de Van de Water y col. (1989).
- Las sustancias de ensayo se administraron en cada caso como infusión i.v. de corta duración (15 minutos) a través de la vena cefálica antebraquial. Para cuantificar los efectos de las sustancias, a lo largo de un período de 60 minutos después de la administración de la sustancia se registraron las variaciones de los parámetros de ECG con respecto al valor base antes de la administración de la sustancia. La evaluación estadística se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA) en comparación con mediciones de control de vehículo realizadas al mismo tiempo (Van de Water A, Verheyen J, Xhonneux R, Reneman RS. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. J Pharmacol Methods. Nov 1989; 22(3):207-17).

Patch-clamp, corriente hERG

Descripción del método en: Bischoff U, Schmidt C, Netzer R, Pongs O. Effects of fluoroquinolones on HERG currents. Eur J Pharmacol. 2000;406(3):341-3.

30 Tensión arterial, rata despierta

Descripción del método en: Weeks JR, Compton LD. The cardiovascular pharmacology of prostacyclin (PG12) in the rat. Prostaglandins 1979;17(4):501-13.

Tabla A. Resumen de los efectos cardiovasculares del Ejemplo 1

Modelo Do	sis	Observaciones
Patch clamp, corriente hERG		IC50 >> 10 µM (10 µM: 29 ± 7% inhibición)
Tensión arterial, frecuencia cardíaca, rata despierta	hasta 14,7 µg/kg i.v. **	Ningún efecto
ECG, perro despierto	10 µg/kg i.v.	<ul style="list-style-type: none"> ● Bradicardia sign. (frecuencia cardíaca - 40%) ● Prolongación no significativa de QTc [van der Water] ● Aumento ligero, pero significativo, del tiempo QRS ● Ningún efecto en el intervalo PR
** Tail-flick, rata: EC ₅₀ = 1,44 µg/kg i.v.		

En comparación: el valor IC₅₀ en el caso del LAAM es de aproximadamente 2 µM (interacciones del canal LAAM/HERG, véase Jiesheng y col., Eur. J. Pharmacol. 2003, 458, 25-29), y el valor IC₅₀ de la metadona es de aproximadamente 9,8 µM (véase Katchman y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 688-694).

5

Cuando se administra a ratas despiertas una dosis mayor hasta en un orden de magnitud al valor EC₅₀ en el ensayo Tail-flick del Ejemplo 1, no se observa ningún efecto cardiovascular.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de ciclohexano espirocíclico seleccionado de entre el grupo consistente en
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-cinamoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(3,3-dimetilbutanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 5 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(ciclopentilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3,3-dimetilbutanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(pentanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 10 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(2-furilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-fluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(3-metilbutanoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 15 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-benzoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 20 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-metoxibenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(tien-2-ilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 25 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(fenilacetil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-butanoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 30 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-2-(3-fluor-5-trifluorometil-benzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(2,3-difluorobenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-2-(4-metilbenzoil)-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno;
 en forma de diastereoisómeros puros, de racemato, de enantiómeros puros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; como bases o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos.
 30
 2. Derivado de ciclohexano espirocíclico según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento de la dependencia a sustancias.
 3. Derivado de ciclohexano espirocíclico para su utilización según la reivindicación 2, consistiendo la dependencia a sustancias en dependencia a opiáceos.
 35 4. Derivado de ciclohexano espirocíclico para su utilización según la reivindicación 2 o 3, consistiendo la dependencia a sustancias en dependencia a heroína, morfina o metadona.