

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 644**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)

**A61K 31/438** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11737904 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2598503**

54 Título: **Derivados de cis-tetrahydro-espiro(ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina**

30 Prioridad:

**28.07.2010 EP 10007822**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.07.2014**

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)  
Zieglerstrasse 6  
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**LINZ, KLAUS;  
ZEMOLKA, SASKIA;  
NOLTE, BERT;  
SCHUNK, STEFAN y  
SCHICK, HANS**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 474 644 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 cis-tetrahydro-espiro(ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina

La invención se refiere a compuestos que actúan sobre el sistema receptor de nociceptina/ORL-1 y sobre el sistema receptor  $\mu$ -opioide y que se caracterizan en particular por un efecto selectivo sobre el tratamiento del dolor crónico (entre otros, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor tumoral, preferentemente dolor neuropático), sin desarrollar al mismo tiempo un efecto marcado en caso de dolor nociceptivo agudo. Los compuestos según la invención son derivados de cis-tetrahydro-espiro(ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina.

El dolor crónico se puede dividir en dos grandes grupos. El dolor nociceptivo fisiopatológico es provocado por la excitación de nociceptores intactos después de un trauma tisular. A este grupo pertenece en particular el dolor inflamatorio crónico. En cambio, los dolores producidos por un daño mecánico, metabólico o inflamatorio de los propios nervios se denominan dolores neuropáticos. El tratamiento del dolor crónico representa un gran reto para la medicina, ya que los medicamentos que se encuentran en el mercado, aunque en parte son altamente eficaces contra el dolor agudo, en muchos casos no conducen a un tratamiento del dolor satisfactorio en casos de dolor crónico y en particular neuropático.

El proceso inflamatorio es uno de los mecanismos más importantes del origen del dolor. El dolor inflamatorio típico está provocado por la liberación de bradiquinina, histamina y prostaglandinas, con una acidificación del tejido y la presión del exudado sobre los nociceptores. Como consecuencia, frecuentemente se producen fenómenos de sensibilización en el sistema nervioso central que se manifiestan en un aumento de la actividad espontánea neuronal y en respuestas a estímulos más fuertes de las neuronas centrales (Coderre y col., Pain 1993, 52, 259-285). Estos cambios en el comportamiento de respuesta de las neuronas centrales pueden contribuir al dolor espontáneo y la hiperalgesia (aumento de la sensación de dolor frente a un estímulo no nocivo), típicos de un tejido inflamado (Yaksh y col., PNAS 1999, 96, 7680-7686).

Para el tratamiento del dolor inflamatorio se obtienen buenos resultados en particular con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que además de un efecto analgésico también tienen un componente antiinflamatorio (Dickensen, A., International Congress and Symposium Series - Royal Society of Medicine (2000), 246, 47-54). Sin embargo, su utilización en la terapia del dolor crónico a largo plazo está limitada por unos efectos indeseados en parte considerables, como úlcera gastroentérica o toxicidad renal. En caso de dolor inflamatorio fuerte o muy fuerte (por ejemplo en el marco de una pancreatitis crónica), los AINE reducen el dolor sólo ligeramente e implican un alto riesgo debido al alto riesgo de hemorragia. Normalmente, el siguiente paso es el tratamiento con  $\mu$ -opioides, estando muy extendida la dependencia de los narcóticos entre las personas afectadas (Vercauteren y col., Acta Anaesthesiologica Belgica 1994, 45, 99-105). Por tanto, existe una necesidad urgente de compuestos que sean eficaces en el caso de dolor inflamatorio y que presenten un menor potencial de dependencia.

Se produce dolor neuropático en caso de daño de los nervios periféricos de forma mecánica, metabólica o inflamatoria. Los cuadros de dolor que se producen en estos casos se caracterizan principalmente por la aparición de dolor espontáneo, hiperalgesia y alodinia (el dolor es provocado ya por estímulos no nocivos) (véase Baron, Clin. J. Pain 2000; 16 (2 Suppl), 12-20). Las causas y la intensidad del dolor neuropático, y por consiguiente también los requisitos de tratamiento, son múltiples. Se produce a consecuencia de lesiones o enfermedades cerebrales, de la médula espinal o de los nervios periféricos. Las causas pueden ser operaciones quirúrgicas (por ejemplo dolor fantasma después de amputación), lesiones de la médula espinal, apoplejías, esclerosis múltiple, abuso de alcohol o medicamentos u otras sustancias tóxicas, enfermedades neoplásicas, o también enfermedades metabólicas como diabetes, gota, insuficiencia renal o cirrosis hepática, así como enfermedades infecciosas (entre otras herpes zóster, mononucleosis de Pfeiffer, ehrlichiosis, tifus, difteria, VIH, sífilis o borreliosis). La experimentación del dolor tiene indicios y síntomas muy diversos (por ejemplo hormigueo, escozor, dolores punzantes, electrizantes o irradiantes), cuya cantidad e intensidad pueden variar a lo largo del tiempo.

La terapia básica farmacológica del dolor neuropático incluye antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos, que se utilizan como monoterapia o también en combinación con opioides. En la mayoría de los casos, estos medicamentos sólo alivian el dolor, a menudo el dolor no desaparece. Los frecuentes efectos secundarios impiden aumentar la dosis de los medicamentos para lograr un alivio suficiente del dolor. En efecto, para un tratamiento satisfactorio del dolor neuropático, con frecuencia se requiere una dosis más alta de  $\mu$ -opioides que para el tratamiento del dolor agudo, con lo que los efectos secundarios adquieren una importancia todavía mayor. Por ello, actualmente el dolor neuropático es difícil de tratar. Incluso sólo se alivia en parte con altas dosis de opioides de fase 3 (Saudi Pharm. J. 2002, 10 (3), 73-85).

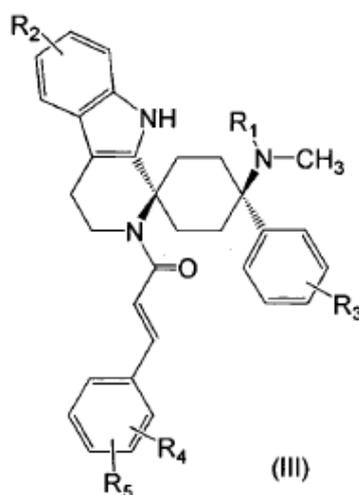
Normalmente, los opioides utilizados para el tratamiento del dolor neuropático también actúan al mismo tiempo contra el dolor agudo. Hasta la fecha no es posible separar el tratamiento del dolor neuropático, por un lado, y del dolor agudo, por otro. Por consiguiente, dependiendo de la dosificación de los opioides, se reprime la sensación de

dolor del paciente, lo que puede resultar absolutamente desventajoso. Por ejemplo, el dolor agudo desempeña una función protectora del cuerpo, que se pierde cuando se reduce o reprime la sensación del dolor agudo. Por consiguiente, existe una necesidad de mantener la sensación de dolor general y al mismo tiempo luchar contra el dolor neuropático.

- 5 En el estado actual de la técnica se conocen derivados de ciclohexano espirocíclicos con efecto sobre el sistema receptor nociceptina/ORL-1 y el sistema receptor  $\mu$ -opioides. Estos compuestos se caracterizan, entre otras cosas, por una variabilidad estructural extraordinariamente alta y son adecuados, entre otras cosas, para el tratamiento del dolor inflamatorio y neuropático. En este contexto se puede remitir por ejemplo al contenido completo de los documentos WO 2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183 y WO2006/108565.
- 10 Existe una necesidad de medicamentos que sean eficaces para el tratamiento del dolor crónico, en particular neuropático, y que al mismo tiempo influyan en la menor medida posible en la sensación del dolor agudo. A ser posible, estos medicamentos deberían contener una dosis de principio activo tan baja que permita asegurar una terapia contra el dolor satisfactoria sin que se produzcan efectos secundarios no tolerables.
- 15 La invención tiene por objetivo proporcionar nuevos compuestos adecuados como medicamentos y que presenten ventajas con respecto al estado actual de la técnica.

Este objetivo se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones.

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



donde

- 20  $R_1$  es -H o  $CH_3$ ;  
 $R_2$  es -H o -halógeno;  
 $R_3$  es -H o -halógeno;  
 $R_4$  es -H, -halógeno u -O-alquilo( $C_{1-3}$ ); y  
 $R_5$  es -H, -halógeno u -O-alquilo( $C_{1-3}$ );
- 25 en forma de bases libres o de sales fisiológicamente tolerables.

- Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos según la invención actúan sobre el sistema receptor nociceptina/ORL-1 y sobre el sistema receptor  $\mu$ -opioides, siendo especialmente eficaces para el tratamiento del dolor crónico, en particular dolor neuropático, sin reprimir al mismo tiempo la sensibilidad en relación con el dolor agudo. Además, sorprendentemente estos compuestos presentan muy pocos de los efectos secundarios típicos de los opioides en el intervalo de dosis analgésicamente eficaz, si es que presentan dichos efectos secundarios.
- 30

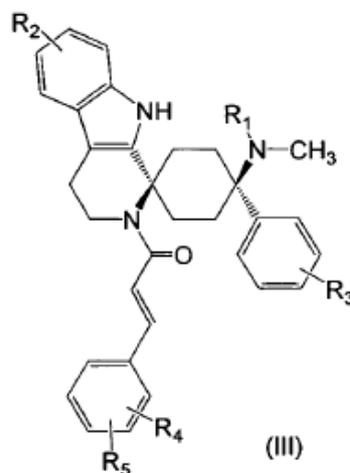
Los compuestos según la invención tienen una eficacia analgésica muy alta en el tratamiento del dolor crónico, en particular dolor neuropático, preferentemente provocado por enfermedades polineuropáticas o mononeuropáticas.

Sorprendentemente se ha comprobado que estos compuestos, a dosis que conducen a una eliminación prácticamente completa del dolor neuropático en modelos de mononeuropatía o polineuropatía, no tienen ningún

efecto en la nocicepción normal en animales sanos o en tejidos sanos de animales mononeuropáticos. Esto significa que estos compuestos eliminan el estado patológico (alodinia o hiperalgesia), pero al mismo tiempo apenas influyen, si es que lo hacen, en la sensación de dolor normal. Por ello, el efecto antinociceptivo de los compuestos sobre el dolor agudo es despreciable.

- 5 Así, los compuestos según la invención posibilitan una eficacia selectiva contra el dolor crónico, preferentemente contra el dolor neuropático, preferiblemente contra el dolor mononeuropático/neurálgico o polineuropático, de forma especialmente preferente contra dolor en caso de neuralgia postherpética o en caso de polineuropatía diabética, preferiblemente en caso de una eficacia antinociceptiva despreciable en caso de dolor agudo. Esta propiedad sorprendente de los compuestos de la invención tiene una importancia fundamental en el conjunto de las terapias  
10 contra el dolor.

Un primer aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (III)



donde

- 15  $R_1$  es -H o  $\text{CH}_3$ ; preferentemente - $\text{CH}_3$ ;  
 $R_2$  es -H o -halógeno; preferentemente -H o -F; de forma especialmente preferente -H;  
 $R_3$  es -H o -halógeno; preferentemente -halógeno; de forma especialmente preferente -F;  
 $R_4$  es -H, -halógeno u -O-alquilo( $\text{C}_{1-3}$ ); preferentemente -H u - $\text{OCH}_3$ ;  
 $R_5$  es -H, -halógeno u -O-alquilo( $\text{C}_{1-3}$ ); preferentemente -H u - $\text{OCH}_3$ ;

en forma de bases libres o de sales fisiológicamente tolerables.

- 20 Los compuestos de fórmula general (III) son derivados fenilacetamida.

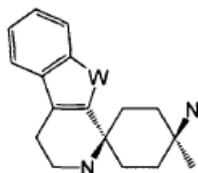
- Los compuestos según la invención representan una selección de los compuestos dados a conocer en los documentos WO2004/043967, WO2005/066183 y WO2006/108565. Sorprendentemente se ha comprobado que las espiroaminas según la invención, que en el anillo ciclohexano tienen una configuración cis con respecto a los dos nitrógenos (derivados de cis-tetrahidroespiro-(ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina), presentan ventajas en  
25 comparación con los otros heterociclos.

- Las cis-espiroaminas según la invención, a diferencia de los otros compuestos de los documentos WO2004/043967, WO2005/066183 y WO2006/108565, demuestran en un modelo animal un efecto extraordinario contra el dolor crónico, preferentemente dolor neuropático, preferiblemente dolor en caso de polineuropatía diabética, sin ningún efecto significativo contra el dolor agudo a las dosis terapéuticas necesarias para ello. Dado que numerosos efectos secundarios de los analgésicos convencionales se relacionan con el mecanismo de acción contra el dolor agudo, los derivados ciclohexano sustituidos cis espirocíclicos según la invención se caracterizan por un perfil de efectos secundarios especialmente ventajoso, en particular en lo que referentes a los efectos secundarios típicos de los opioides.  
30

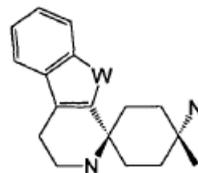
- Preferentemente, los compuestos según la invención son aquirales; el cuerpo básico de fórmula general (III) no contiene ningún elemento quiral (centro, eje o plano).  
35

En lo que respecta al sistema del anillo espiro, los compuestos según la invención son isómeros donde el patrón de sustitución del sistema del anillo espiro-ciclohexano (no en el indol) también se puede designar con cis/trans, Z/E o *syn/anti*. Los "isómeros cis-trans" son un subgrupo de los estereoisómeros (isómeros configuracionales).

- 5 En los compuestos de la invención, los dos átomos de nitrógeno de la espiroamina están en cada caso en posición *syn* o *cis* o *Z* entre sí:



**cis-espiroamina n**



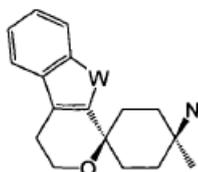
**trans-espiroamina in**

En una forma de realización preferente, el exceso de isómero designado *cis* es de al menos un 50%de, preferentemente al menos un 75%de, de forma especialmente preferente al menos un 90%de, de forma totalmente preferente al menos un 95%de y en particular al menos un 99%de.

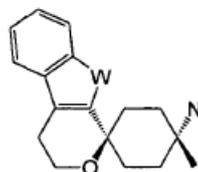
- 10 Los especialistas conocen métodos adecuados para la separación de isómeros (diastereoisómeros). Como ejemplos se pueden mencionar cromatografía en columna, HPLC preparativa y procedimientos de cristalización. Los especialistas también conocen procedimientos de síntesis selectivos en los que se forma un exceso de un isómero.

Las ventajas del isómero *cis* también resultan sorprendentes por el hecho de que, en el caso de los espiroéteres estructuralmente emparentados, normalmente no es el isómero *cis* sino el isómero *trans* el que presenta propiedades ventajosas desde el punto de vista farmacológico (que a veces son de un tipo diferente a las ventajas de las *cis*-espiroaminas según la invención):

- 15



**cis-espiroéter ier**



**trans-espiroéter ier**

En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención se presentan en forma de bases libres.

- 20 En otra forma de realización preferente, los compuestos según la invención se presentan en forma de sales fisiológicamente tolerables.

Para los fines de la descripción, por "sal" se ha de entender cualquier forma del compuesto en el que éste adopta una forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentra en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del compuesto con otras moléculas e iones, en particular complejos asociados por interacciones iónicas. Las sales preferentes son fisiológicamente tolerables, en particular sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos o también una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable.

- 25

Las sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos son sales del compuesto correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente tolerables 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  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. El clorhidrato, el citrato y el hemicitrato son especialmente preferentes.

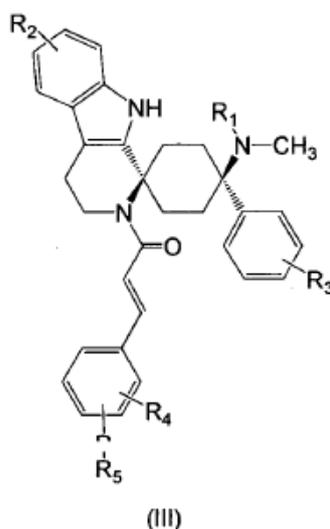
- 30

- 35 En una forma de realización preferente, el compuesto según la invención está en forma de compuesto libre o de sal fisiológicamente tolerable, pero preferentemente no como sal de ácido bencenosulfónico, como sal de ácido clorhídrico ni como sal de ácido cítrico.

Para los fines de la descripción, "-halógeno" significa preferentemente -F, -Cl, -Br o -I, en especial -F o -Cl, en particular -F.

5 Para los fines de la descripción, el "alquilo(C<sub>1-3</sub>)" es, en cada caso independientemente, lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado. Por tanto, "alquilo(C<sub>1-3</sub>)" incluye grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, lineales o ramificados, esto es alcanilos(C<sub>1-3</sub>), alquencilos(C<sub>1-3</sub>) y alquinilos(C<sub>1-3</sub>).

Formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (III) son los compuestos de fórmula general (III):

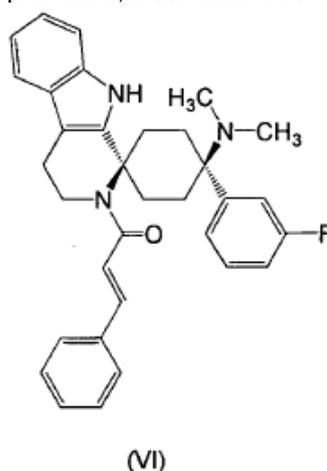


en forma de bases libres o de sales fisiológicamente tolerables,

10 donde R<sub>2</sub> es -H y/o R<sub>3</sub> es -F.

Preferentemente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son ambos -H o ambos -OCH<sub>3</sub>.

En una forma de realización especialmente preferente, la invención se refiere al compuesto de fórmula general (VI),



en forma de base libre o de sales fisiológicamente tolerables.

15 La base libre del compuesto de fórmula general (VI) se puede denominar sistemáticamente (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis) o también (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido-[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona. Preferentemente, este compuesto se presenta como base libre, como clorhidrato, como citrato o como hemicitrato.

20 Compuestos especialmente preferentes según la invención son aquellos seleccionados de entre el grupo consistente en:

(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-fenil-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis) o (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-1 <sup>cis</sup>
(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)-carbonilespiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis) o (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidro-espiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-5 <sup>cis</sup> AMD-6 <sup>cis</sup>
(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonilespiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis) o (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-6'-fluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-8 <sup>cis</sup>
(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-fenil-2'-(2-fenilvinil)-carbonilespiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis) o (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-6'-fluor-4-fenil-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-10 <sup>cis</sup>
(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)-carbonilespiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis) o (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-12 <sup>cis</sup>

y sus sales y/o solvatos fisiológicamente tolerables, en particular las bases libres, clorhidratos, citratos o hemicitratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso como medicamentos.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y/o crónico, donde dicho uso tiene lugar dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia, de forma especialmente preferente como máximo una vez al día.

- 10 Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento del dolor crónico. Preferentemente, el dolor crónico se selecciona de entre el grupo consistente en dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor tumoral y dolor neuropático. El dolor neuropático puede tener origen mononeuropático/neurálgico o polineuropático.

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento del dolor en caso de polineuropatía diabética.

- 15 Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento del dolor debido a neuralgia postherpética.

Los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor neuropático, preferentemente dolor mononeuropático/neurálgico o polineuropático. Preferiblemente, este dolor es dolor polineuropático periférico o dolor polineuropático central.

- 20 Preferentemente, la polineuropatía o el dolor polineuropático es agudo (hasta cuatro semanas), subagudo (de cuatro a ocho semanas) o crónico (más de ocho semanas).

Preferentemente, la polineuropatía afecta al sistema nervioso motor, sensible, autónomo, sensormotor o central. El dolor puede ser ligero, moderado, de intensidad media, fuerte o muy fuerte. Como medida puede servir la escala de dolor neuropático (NPS) (véase B.S. Galer y col., Neurology 1997, 48, 332-8).

- 25 Como ejemplos de causas de dolor neuropático periférico se mencionan: polineuropatía diabética, neuralgia postherpética, radiculopatía, neuralgia postraumática, por sustancias químicas, por ejemplo polineuropatía inducida por quimioterapia, dolores fantasma en las extremidades, síndrome regional complejo, polineuropatía sensitiva inducida por VIH y polineuropatía alcohólica. Como ejemplos de causas de dolor neuropático central se mencionan: mielopatía compresiva debida a estenosis de canal estrecho, dolor espinal postraumático, dolor por accidente cerebrovascular, mielopatía postisquémica, mielopatía inducida por radiación, mielopatía inducida por esclerosis múltiple y mielopatía inducida por VIH.
- 30

En una forma de realización preferente, la neuropatía causante del dolor neuropático está asociada con una enfermedad seleccionada de entre el grupo consistente en diabetes mellitus, vasculitis, uremia, hipotiroidismo, abuso de alcohol, neuralgia postherpética, neuropatía idiopática, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, polineuropatía hereditaria, síndrome de Guillain-Barré, intoxicación [por ejemplo por alcohol, metales pesados {en particular Pb, Hg, As}, hidrocarburos, a causa de una quimioterapia con citostáticos], porfiria, enfermedades infecciosas, cáncer [por ejemplo mieloma, amiloide, leucemia, linfoma], anemia perniciosa, deficiencia de vitamina E, enfermedad de Refsum, síndrome de Bassen-Kornzweig, enfermedad de Fabry, vasculitis y amiloidosis. La polineuropatía diabética y la neuralgia postherpética son especialmente preferentes. Si se trata de una enfermedad infecciosa, ésta se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en mononucleosis, ehrlichiosis, tífus, difteria, lepra, VIH, sífilis y borreliosis.

Preferentemente, el dolor polineuropático es un dolor que tiene como causa una polineuropatía en el sentido de la ICD-10 (clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, edición OMS, preferentemente Stand 2008).

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en 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 a opioides.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar en procedimientos para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o de un ser humano que requiere un tratamiento contra el dolor crónico, preferentemente el dolor neuropático, preferiblemente dolor en caso de polineuropatía diabética o neuralgia postherpética, mediante la administración de una dosis diaria individual terapéuticamente necesaria de un compuesto según la invención o de una forma de administración según la invención, no teniendo lugar al mismo tiempo preferiblemente ninguna supresión significativa de la sensación de dolor nociceptivo agudo y/o no produciéndose ningún efecto secundario significativo típico de los opioides, en particular esencialmente ninguna depresión respiratoria y/o estreñimiento y/o retención de orina y/o náuseas y/o vómitos y/o hipotensión y/o bradicardia y/o adicción y/o dependencia y/o acción euforizante y/o depresión y/o sedación y/o mareos.

Los compuestos según la invención también pueden ser utilizados en procedimientos para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o de un ser humano que requiere un tratamiento contra el dolor crónico, preferentemente dolor neuropático, preferiblemente dolor en caso de polineuropatía diabética o neuralgia postherpética, mediante la administración de una dosis diaria X de un compuesto según la invención o de una forma de administración según la invención, no teniendo lugar al mismo tiempo preferiblemente ninguna supresión significativa de la sensación de dolor nociceptivo agudo y/o no produciéndose ningún efecto secundario significativo típico de los opioides, en particular esencialmente ninguna depresión respiratoria y/o estreñimiento y/o retención de orina y/o náuseas y/o vómitos y/o hipotensión y/o bradicardia y/o adicción y/o dependencia y/o acción euforizante y/o depresión y/o sedación y/o mareos; seleccionándose la dosis diaria X de entre 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg.

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos según la invención que tienen afinidad por el receptor  $\mu$ -opioide y por el receptor ORL-1, que

- muestran una eficacia significativa en el tratamiento del dolor neuropático, preferentemente en ratas, preferiblemente como dolor mononeuropático en el modelo según Chung, y en este contexto se caracterizan por una dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ ; y
- no tienen una eficacia significativa esencialmente en el tratamiento del dolor agudo, preferentemente en ratas, preferiblemente en el ensayo *tail-flick*, en una dosis que es 5 veces mayor que la  $ED_{50}^n$ .

Por consiguiente, los compuestos según la invención, en caso de administración en dicha dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ , que se define en relación con la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, e incluso en una dosis que es 5 veces mayor que la  $ED_{50}^n$ , presentan como máximo un efecto antinociceptivo despreciable (si es que presentan dicho efecto) en el dolor agudo, preferentemente en ratas, preferiblemente en el ensayo *tail-flick*.

En una forma de realización preferente, el dolor neuropático es dolor mononeuropático o neurálgico, preferentemente dolor debido a una neuralgia postherpética. En otra forma de realización preferente, el dolor es dolor polineuropático, preferentemente dolor debido a polineuropatía diabética.

5 Preferentemente, incluso en una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, de forma especialmente preferente 200, 300, 400 o 500, de forma totalmente preferente 600, 700, 800 o 900, y en particular 1.000 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ , los compuestos según la invención no tienen esencialmente ningún efecto significativo en el tratamiento del dolor agudo o nociceptivo.

10 Los especialistas conocen la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ . Preferentemente se define como aquella dosis a la que, en relación con el tratamiento del dolor neuropático, se logra un 50% del efecto terapéutico máximo. Correspondientemente, una dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^a$  se puede definir como aquella dosis a la que, en relación con el tratamiento del dolor agudo, se logra un 50% del efecto terapéutico máximo. No obstante, los compuestos según la invención se definen mediante la  $ED_{50}^n$ , pero no mediante la  $ED_{50}^a$ .

15 Los especialistas conocen métodos para analizar la eficacia de un principio activo en el tratamiento del dolor neuropático y para calcular la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$  en el tratamiento de dolor neuropático. Esto es igualmente aplicable para el análisis de la eficacia de un principio activo contra el dolor agudo.

Por ejemplo, la determinación se puede llevar a cabo en un modelo animal (por ejemplo ratón o rata), pudiendo analizarse

- el dolor neuropático según Chung (S.H. Kim, J.M. Chung, Pain. 1992, 50(3), 355-63) o Bennett (G.J. Bennett, Y.K. Xie, Pain. 1988, 33(1), 87-107);
- 20 - el dolor en caso de polineuropatía diabética tras una diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) (E.K. Joseph, J.D. Levine, Neuroscience. 2003;120(4):907-13); y
- el dolor agudo en el llamado ensayo *Tail-Flick* (D'Amour y Smith, J. Pharm. Exp. Ther. 72, 1941, 74-9).

25 Preferentemente, la determinación tiene lugar en un modelo animal, en concreto en lo que respecta a la eficacia contra el dolor neuropático, como la eficacia contra el dolor mononeuropático en ratas en el modelo según Chung y, en lo que respecta a la eficacia contra el dolor agudo, en ratas en el ensayo *Tail-Flick*, preferentemente en cada caso tal como se describe en la parte experimental.

Por tanto, los compuestos según la invención presentan preferentemente una afinidad por el receptor  $\mu$ -opioides y por el receptor ORL-1, que, en la rata,

- 30 - en el tratamiento de dolor mononeuropático según Chung son significativamente eficaces y se caracterizan por una dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ ; y
- en el tratamiento de dolor agudo en el ensayo *Tail-Flick* no tiene una eficacia significativa a una dosis 5 veces mayor que la  $ED_{50}^n$ .

35 La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control con vehículo tiene lugar preferentemente mediante análisis de varianza con medidas repetidas (*repeated measures ANOVA*) y un análisis post hoc según Bonferroni, preferentemente tal como se describe en la parte experimental. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 10$ .

40 En principio, la determinación comparativa de la eficacia analgésica contra el dolor neuropático y el dolor nociceptivo agudo también puede realizarse en humanos, aunque esto es menos preferente por consideraciones éticas, entre otros motivos. En este caso, el análisis de la eficacia contra el dolor neuropático, es decir, en pacientes que padecen dolor neuropático, puede realizarse según Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. (2007), Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states, Pain, 129(3): 256-9. El análisis de la eficacia contra el dolor agudo puede tener lugar según Posner J, Telekes A, Crowley D, Phillipson R, Peck AW, (1985), Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers, Pain, 23(1):73-82.

45 Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos según la invención se caracterizan por un perfil de efectos secundarios muy favorable en comparación con los opioides de fase 3 usuales. Incluso en caso de dosificaciones terapéuticamente eficaces, tal como se requieren en particular para el tratamiento del dolor neuropático, no se ha observado ningún efecto secundario típico de los opioides, o a lo sumo sólo se han observado estos efectos a muy bajo nivel, por ejemplo depresión respiratoria, estreñimiento, retención de la orina, náuseas, vómitos, hipotensión, bradicardia, adicción, dependencia, acción euforizante, depresión, sedación y mareos. Hasta

ahora, se ha demostrado experimentalmente en modelos animales la fuerte reducción de los efectos secundarios típicos de los opioides como depresión respiratoria, estreñimiento, hipotensión, bradicardia, trastorno de la capacidad de coordinación motora (como medida de efectos secundarios en el sistema nervioso central), dependencia física y psíquica.

- 5 En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención, cuando se administran a la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ , que se define en lo que respecta a la eficacia de la composición contra el dolor neuropático, y preferiblemente incluso a una dosis 5 veces mayor que la  $ED_{50}^n$ , no muestran ningún nivel significativo de depresión respiratoria como efecto secundario, preferentemente en ratas, preferiblemente en el modelo de gasometría sanguínea. Preferentemente, los compuestos según la invención no presentan ningún nivel significativo de  
 10 depresión respiratoria como efecto secundario incluso a una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, y de forma especialmente preferente 200 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ .

- Los especialistas conocen métodos adecuados para analizar la depresión respiratoria inducida por un principio activo. Preferentemente, el análisis se lleva a cabo en un modelo de gasometría sanguínea en la rata, en base a la  
 15 variación de las presiones parciales arteriales de  $O_2$  y  $CO_2$ . La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control con vehículo se realiza preferentemente mediante análisis de varianza de un factor (*one-way ANOVA*) y un análisis post hoc según Dunnett, preferiblemente tal como se describe en la parte experimental. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 6$ . En lo que respecta a otros detalles de este modelo animal, véase además la parte experimental.

- 20 En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención, cuando se administran a la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ , que se define en lo que respecta a la eficacia de la composición contra el dolor neuropático, y preferiblemente incluso a una dosis 5 veces mayor que la  $ED_{50}^n$ , no muestran ningún nivel significativo de estreñimiento como efecto secundario, preferentemente en ratones, preferiblemente en el análisis de paso de  
 25 carbón. Preferentemente, los compuestos según la invención no presentan ningún nivel significativo de estreñimiento como efecto secundario incluso a una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, y de forma especialmente preferente 200, 300, 400 o 500 y de forma totalmente preferente 600 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ .

- Los especialistas conocen métodos adecuados para analizar el estreñimiento inducido por un principio activo. Preferentemente, el análisis se lleva a cabo en un modelo de paso de carbón en ratones en base a la variación de la  
 30 velocidad del tránsito gastrointestinal. La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos control con vehículo se realiza preferentemente mediante análisis de varianza de un factor (*one-way ANOVA*) y un análisis post hoc según Dunnett, preferiblemente tal como se describe en la parte experimental. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 10$ . En lo que respecta a otros  
 35 detalles de este modelo animal, véase además la parte experimental.

- En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención, cuando se administran a la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ , que se define en lo que respecta a la eficacia de la composición contra el dolor neuropático, y preferiblemente incluso a una dosis 5 veces mayor que la  $ED_{50}^n$ , no muestran ningún nivel significativo de  
 40 hipotensión como efecto secundario, preferentemente en conejos despiertos, preferiblemente en el modelo circulatorio en conejos despiertos controlados por telemetría. Preferentemente, los compuestos según la invención no presentan ningún nivel significativo de hipotensión como efecto secundario incluso a una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, y de forma especialmente preferente 200 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ .

- Los especialistas conocen métodos adecuados para analizar la hipotensión inducida por un principio activo. Preferentemente, el análisis se lleva a cabo en un modelo circulatorio en conejos despiertos controlados por  
 45 telemetría en base a variación de la presión sanguínea arterial (valor sistólico, diastólico y medio). La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control por vehículo se realiza preferentemente mediante análisis de varianza de un factor (*one-way ANOVA*) y un análisis post hoc según Dunnett, preferiblemente tal como se describe en la parte experimental. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 6$ . En lo que respecta a otros detalles de este modelo animal, véase además la parte  
 50 experimental.

- En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención, cuando se administran a la dosis eficaz semimáxima  $ED_{50}^n$ , que se define en lo que respecta a la eficacia de la composición contra el dolor neuropático, y preferiblemente incluso en una dosis 5 veces mayor que la  $ED_{50}^n$ , no muestran ningún nivel significativo de  
 55 bradicardia como efecto secundario, preferentemente en conejos despiertos, preferiblemente en el modelo

circulatorio en conejos despiertos controlados por telemetría. Preferentemente, los compuestos según la invención no presentan ningún nivel significativo de bradicardia como efecto secundario incluso a una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, y de forma especialmente preferente 200 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima ED<sub>50</sub><sup>n</sup>.

- 5 Los especialistas conocen métodos adecuados para analizar una bradicardia inducida por un principio activo. Preferentemente, el análisis se lleva a cabo en un modelo circulatorio en conejos despiertos controlados por telemetría como variación de la frecuencia cardíaca. La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos control con vehículo se realiza preferentemente mediante análisis de varianza de un factor (*one-way* ANOVA) y un análisis post hoc según Dunnett, preferiblemente tal como se describe en la parte experimental. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 6$ . En lo que respecta a otros detalles de este modelo animal, véase además la parte experimental.

- 10 En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención, cuando se administran a la dosis eficaz semimáxima ED<sub>50</sub><sup>n</sup>, que se define en lo que respecta a la eficacia de la composición contra el dolor neuropático, y preferiblemente incluso en una dosis 5 veces mayor que la ED<sub>50</sub><sup>n</sup>, no muestran ningún trastorno significativo de la capacidad de coordinación motora (como medida de efectos secundarios en el sistema nervioso central) como efecto secundario, preferentemente en ratones, preferiblemente en el test RotaRod. Preferentemente, los compuestos según la invención no presentan ningún trastorno significativo de la capacidad de coordinación motora (como medida de efectos secundarios en el sistema nervioso central) como efecto secundario incluso a una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, de forma especialmente preferente 200, 300, 400 o 500, de forma totalmente preferente 600, 700, 800 o 900 y en particular 1.000 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima ED<sub>50</sub><sup>n</sup>.

- 15 Los especialistas conocen métodos adecuados para analizar un trastorno de la capacidad de coordinación motora inducida por un principio activo. Preferentemente, el análisis se lleva a cabo en un modelo RotaRod en ratones (análogamente a Kuribara H., Higuchi Y., Tadokoro S. (1977), Effects of central depressants on Rota-Rod and traction performance in mice, Japan, J. Pharmacol. 27, 117-126) en base a la variación de la capacidad de correr sobre una barra giratoria. La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos control con vehículo se realiza preferentemente mediante análisis de varianza de un factor (*one-way* ANOVA) y un análisis post hoc según Dunnett, preferiblemente tal como se describe en la parte experimental. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 10$ . En lo que respecta a otros detalles de este modelo animal, véase además la parte experimental.

- 20 En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención, cuando se administran a la dosis eficaz semimáxima ED<sub>50</sub><sup>n</sup>, que se define en lo que respecta a la eficacia de la composición contra el dolor neuropático, y preferiblemente incluso a una dosis 5 veces mayor que la ED<sub>50</sub><sup>n</sup>, no muestran ninguna dependencia física significativa o síntomas de abstinencia como efecto secundario, preferentemente en ratones, preferiblemente en el test Jumping. Preferentemente, los compuestos según la invención no presentan ninguna dependencia física significativa o síntomas de abstinencia como efecto secundario incluso a una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, de forma especialmente preferente 200, 300, 400 o 500, de forma totalmente preferente 600, 700, 800 o 900 y en particular 1.000 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima ED<sub>50</sub><sup>n</sup>.

- 25 Los especialistas conocen métodos adecuados para analizar la dependencia física inducida por un principio activo. Preferentemente, el análisis se lleva a cabo en el modelo Jumping en ratones (análogamente a Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971) en base a la abstinencia inducida por naloxona. La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos control con vehículo se realiza preferentemente mediante el test exacto de Fisher para el parámetro "cantidad de animales con síntomas de abstinencia" y mediante el test de Kruskal-Wallis para el parámetro "frecuencia de salto", preferiblemente tal como se describe en la parte experimental. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 12$ . En lo que respecta a otros detalles de este modelo animal, véase además la parte experimental.

- 30 En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención, cuando se administran a la dosis eficaz semimáxima ED<sub>50</sub><sup>n</sup>, que se define en lo que respecta a la eficacia de la composición contra el dolor neuropático, y preferiblemente incluso a una dosis 5 veces mayor que la ED<sub>50</sub><sup>n</sup>, no muestran ninguna dependencia psíquica o adicción significativa como efecto secundario, preferentemente en ratas, preferiblemente mediante preferencia de espacio condicionada. Preferentemente, los compuestos según la invención no presentan ninguna dependencia psíquica o adicción significativa como efecto secundario incluso a una dosis 10, 20, 30, 40 o 50, preferiblemente 75, 100, 125, 150 o 175, de forma especialmente preferente 200, 300, 400 o 500, de forma totalmente preferente 600, 700, 800 o 900 y en particular 1.000 veces mayor que la dosis eficaz semimáxima ED<sub>50</sub><sup>n</sup>.

Los especialistas conocen métodos adecuados para analizar la dependencia psíquica o adicción inducida por un principio activo. Preferentemente, el análisis se lleva a cabo mediante preferencia de espacio condicionada en ratas, preferentemente tal como se describe en Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. y Friderichs, F. (2002), Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol, Neuroscience Letters 329, 25-28. La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas en la preferencia de los animales por el principio activo o el vehículo se realiza preferiblemente mediante el test t apareado. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 8$ . En lo que respecta a otros detalles de este modelo animal, véase la descripción del método en Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. y Friderichs, F. (2002), Neuroscience Letters 329, 25-28.

Los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor crónico, preferentemente dolor neuropático, preferiblemente contra dolor mononeuropático/neurálgico o polineuropático, de forma especialmente preferente contra dolor en caso de neuralgia postherpética o polineuropatía diabética.

Las definiciones de las diferentes formas de dolor crónico son conocidas por el experto en la materia. En este contexto, véase por ejemplo Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain, Seattle: IASP Press 1994, Bennett G.J., Anesth Analg. 2003, 97, 619-20, y también Backonja M.M., Anesth Analg. 2003, 97, 785-90.

Para los fines de la descripción, el dolor crónico se define preferentemente como una sintomatología de dolor presente durante un período prolongado (normalmente al menos 3, 4, 5 o 6 meses) que perdura más allá del tiempo de curación normal. Preferentemente, el dolor neuropático se define como un dolor o fenómeno sensorial provocado por lesión, enfermedad o disfunción del sistema nervioso central o periférico. Para los fines de la descripción, el dolor agudo se define preferentemente como una experiencia sensorial y emotiva desagradable, que va acompañada de un daño tisular agudo o potencial o se describe en forma de dichos daños (véase la definición de la International Association for the Study of Pain® (IASP)).

Preferentemente los compuestos según la invención tienen un valor  $K_i$  sobre el receptor  $\mu$ -opioides de como máximo 1.000 nM, preferiblemente como máximo 500 nM, de forma especialmente preferente 100 nM, de forma totalmente preferente como máximo 50 nM y en particular como máximo 25 nM.

Los métodos para determinar el valor  $K_i$  sobre el receptor  $\mu$ -opioides son bien conocidos por los especialistas. Preferentemente, la determinación se produce en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, preferentemente se incuban series de diluciones de las sustancias a ensayar en cada caso durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40  $\mu$ g proteína por 250  $\mu$ 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 [ $^3$ H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250  $\mu$ l. Como tampón de incubación se utilizan preferentemente 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica preferentemente se añaden además 25  $\mu$ mol/l de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugan durante 20 minutos a 1.000 g y se mide la radiactividad en un  $\beta$ -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo- $\mu$  humano con una concentración de las sustancias de ensayo de 1  $\mu$ mol/l, y se indica como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual a diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar se pueden calcular en parte las concentraciones de inhibición  $IC_{50}$ , que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante una conversión con la relación de Cheng-Prusoff se pueden obtener los valores  $K_i$  para las sustancias ensayadas.

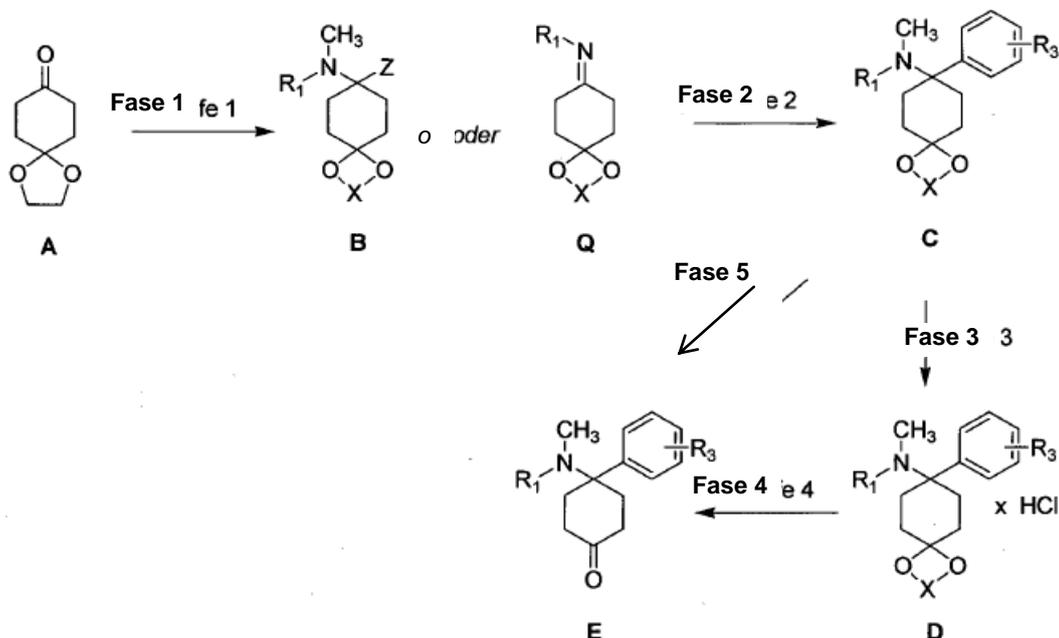
Preferentemente, los compuestos de la invención tienen un valor  $K_i$  sobre el receptor ORL1 de como máximo 500 nM, preferiblemente como máximo 100 nM, de forma totalmente preferente como máximo 50 nM y en particular como máximo 10 nM.

Los métodos para determinar el valor  $K_i$  sobre el receptor ORL1 son conocidos por los especialistas. Preferentemente, la determinación tiene lugar en un ensayo de unión a receptor con  $^3$ H-nociceptina/orfanina FQ en membranas de células ORL1 de CHO recombinantes. Este sistema de ensayo se lleva a cabo preferentemente de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La  $^3$ H-nociceptina/orfanina FQ se emplea en estos ensayos preferentemente a una concentración 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevan a cabo preferiblemente en cada caso con 20  $\mu$ g de proteína de membrana por cada 200  $\mu$ l de carga en Hepes 50 mM, pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor de ORL1 se determina preferentemente utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), con una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia).

En principio, los procedimientos adecuados para la síntesis de los compuestos según la invención son conocidos por los especialistas.

A continuación se describen vías de síntesis preferentes.

**Síntesis de los componentes cetónicos E:**



5

**Fase 1 (Vía B)**

Las estructuras de fórmula B se pueden obtener mediante la reacción de las cetonas A con aminas y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H adecuados son, por ejemplo, cianuro de hidrógeno, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol. Un método especialmente preferente para obtener los compuestos de estructura B es la reacción de cetonas con cianuros metálicos y la amina correspondiente en presencia de un ácido, preferiblemente en un alcohol, a temperaturas de -40 a 60°C, preferentemente a temperatura ambiente con cianuros metálicos alcalinos en metanol. Otro método especialmente preferente para obtener los compuestos de estructura B es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la amina correspondiente bajo condiciones deshidratantes, preferiblemente utilizando un separador de agua a temperatura elevada en un disolvente inerte o utilizando tamiz molecular u otro desecante. Análogamente se pueden introducir estructuras análogas a B con grupos benzotriazol o pirazol en lugar de grupos triazol.

10

15

**Fase 1 (Vía Q)**

La preparación de las iminas de fórmula general Q a partir de las cetonas A se desprende del estado general de la técnica actual.

**Fase 2 (Vía B)**

En general los acetales C se pueden obtener mediante sustitución con grupos salientes Z adecuados en las estructuras de fórmula B. Grupos salientes adecuados son preferentemente grupos ciano, grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos salientes adecuados son 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y pirazol-1-ilo (Katritzky y col., Synthesis 1989, 66-69). Un método especialmente preferente para obtener los compuestos de estructura C es la reacción de los aminonitrilos B (Z = CN) con compuestos organometálicos correspondientes, preferentemente compuestos de Grignard, preferiblemente en éteres, preferentemente a TA. Los compuestos organometálicos se pueden adquirir comercialmente o se pueden producir de acuerdo con el estado general de la técnica actual. Otro método especialmente preferente para obtener los compuestos de estructura C es la reacción de los aminotriazoles B (Z = triazol) con compuestos organometálicos correspondientes, preferiblemente compuestos de Grignard, preferentemente en éteres, preferiblemente a TA. Los compuestos organometálicos se pueden adquirir comercialmente o se pueden producir de acuerdo con el estado general de la técnica actual.

20

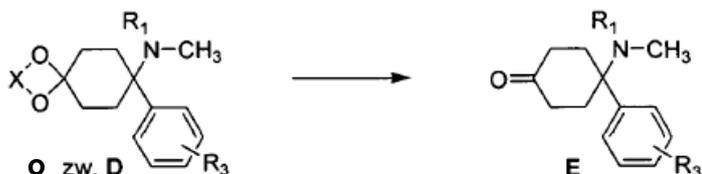
25

30

Fase 2 (Vía Q)

- 5 Los aminoacetales C con un máximo de un sustituyente en el átomo de nitrógeno se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en principio por los especialistas, mediante adición de nucleófilos de carbono a las iminas Q, preferiblemente con compuestos organometálicos en disolventes inertes, de forma especialmente preferente con reactivos de Grignard o compuestos de organolitio, preferentemente en éteres, preferiblemente a temperaturas de 100°C a TA.

Fase 4/5:



- 10 Los compuestos de fórmula E se pueden liberar a partir de los acetales C correspondientes o a partir de sus sales D de acuerdo con el estado actual de la técnica generalmente conocido, por desprotección con ácidos. En este contexto, X se selecciona de entre el grupo consistente en alquil, alquil/ alquilidas/ alquilidas sustituidas con arilo o alquilo (saturado/insaturado).

Preparación de C ( $R_1 \neq -H$ ) a partir de Ca ( $R_1 = -H$ )



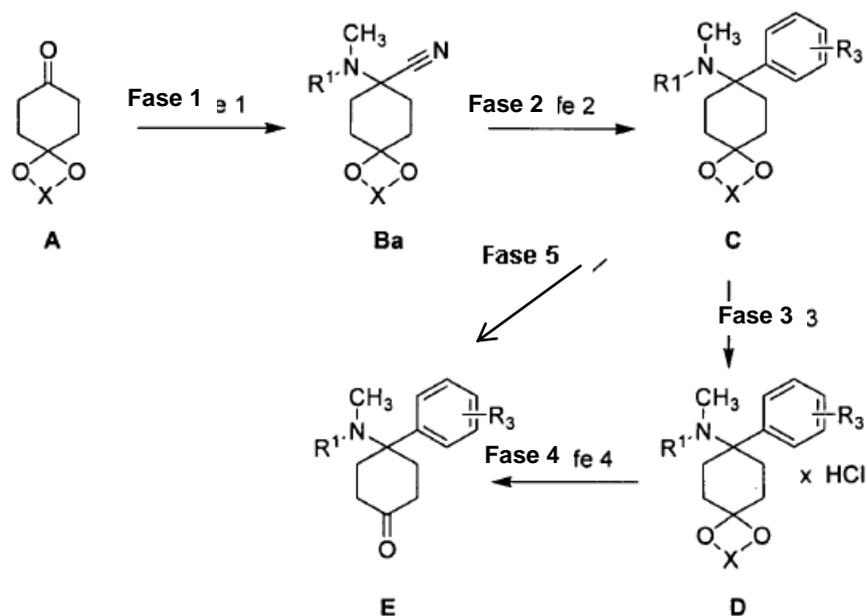
- 15 Los aminoacetales Ca con un máximo de un sustituyente en el átomo de nitrógeno se pueden transformar de acuerdo con procedimientos conocidos en principio por los especialistas, por ejemplo por aminación reductora, en los aminoacetales C correspondientes con uno o dos sustituyentes adicionales en el nitrógeno.

Vía aminonitrilo, vía imina y vía triazol

- 20 Los productos intermedios de la cetona E necesarios se pueden preparar por ejemplo de acuerdo con las tres siguientes vías diferentes: (1) vía aminonitrilo, (2) vía imina y (3) vía triazol.

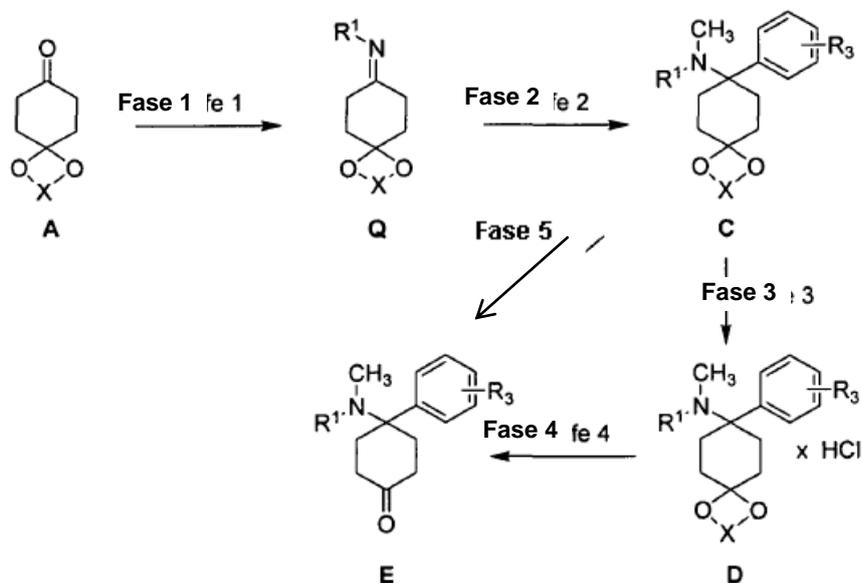
(1) Vía aminonitrilo:

Tal como se describe en el siguiente esquema de síntesis, en la vía aminonitrilo a partir de un precursor de cetona A se sintetiza el aminonitrilo Ba, que, utilizando un nucleófilo MR3, se transforma en los componentes C o D y además en E. Este método de síntesis ya se ha descrito y utilizado en el documento WO 2004/043967.



(2) Vía imina:

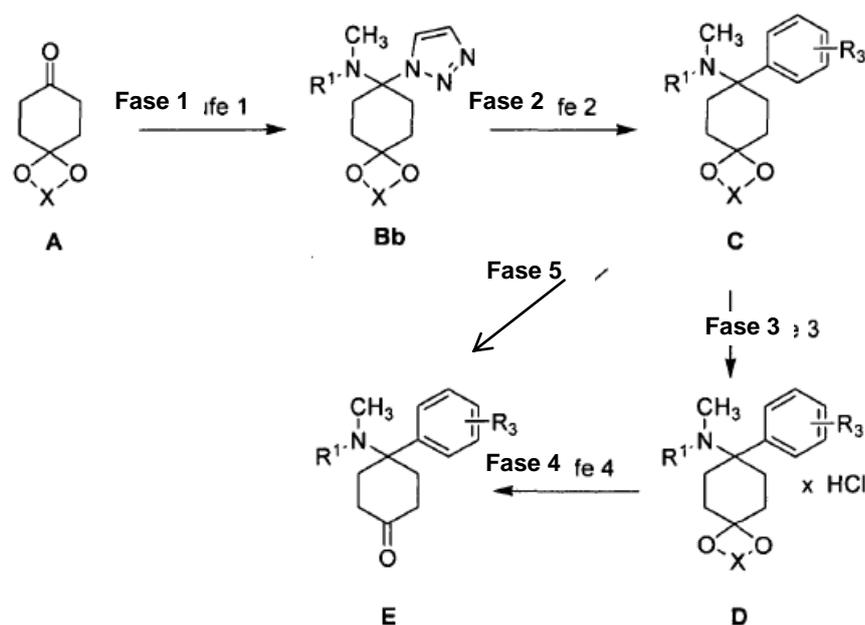
5 Tal como se describe en el siguiente esquema, en la vía imina a partir de un precursor de cetona **A** se sintetiza la imina **Q** que, utilizando un nucleófilo MR<sub>3</sub>, se transforma en los componentes **C** o **D** y además en **E**. Los componentes imina **Q** necesarios se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas (Layer, Chem Rev., 1963, 8, 489-510). Para la adición de la especie organometálica MR<sub>3</sub> a la imina **Q** se ha recurrido a procedimientos dados a conocer en la literatura (por ejemplo Maddox y col., J. Med. Chem., 1965, 8, 230-235. Kudzma y colaboradores, J. Med. Chem., 1989, 32, 2534-2542.). Las fases 3, 4 y 5 tienen lugar análogamente a la vía aminonitrilo.



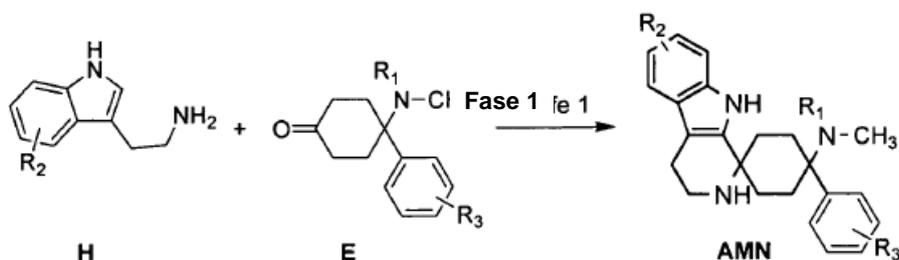
10

(3) Vía triazol:

15 Tal como se describe en el siguiente esquema, en la vía triazol a partir de un precursor de cetona **A** se sintetiza el triazol **Bb** que, utilizando un nucleófilo MR<sub>3</sub>, se transforma en los componentes **C** o **D** y además en **E**. Las condiciones se pueden consultar en la literatura indicada: (a) Katritzky y col., Synthesis, 1992, 1295-1298. (b) Prashad y col., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 5455-5458.



#### Síntesis de las espiroaminas (AMN)



- 5 Las triptaminas de tipo H se pueden someter a reacciones del tipo la reacción de Pictet-Spengler con las cetonas E bajo adición de al menos un reactivo del grupo de los ácidos, anhídridos de ácido, ésteres, sales que reaccionan de forma ligeramente ácida o ácidos de Lewis, con la formación de los productos de fórmula AMN.

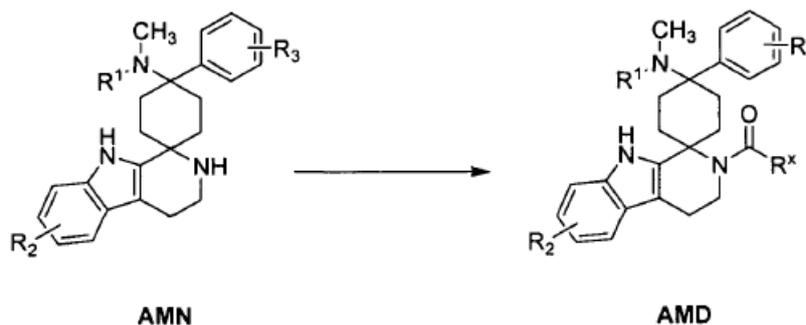
10 Preferentemente, en este contexto se utiliza al menos un reactivo del grupo consistente en ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos o ácidos sulfónicos o sus anhídridos correspondientes, trialkilsilil ésteres de ácido carboxílico, sales que reaccionan de forma ácida, ácidos inorgánicos o ácidos de Lewis seleccionados de entre el grupo  
 15 consistente en trifluoruro de boro, cloruro de indio (III), tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio (III), o añadiendo al menos una sal de metal de transición, preferentemente añadiendo al menos un triflato de metal de transición (trifluorometanosulfonato de metal de transición), de forma especialmente preferente añadiendo al menos un trifluorometanosulfonato de 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 reactivos unidos en fase sólida, a temperatura elevada o reducida, con o sin irradiación de microondas, en caso dado en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuados, por ejemplo hidrocarburos clorados o no clorados, en este caso preferentemente aromáticos, acetonitrilo, en disolventes etéricos, preferentemente en dietil éter o THF, o en nitrometano, en casos adecuados también en alcoholes o agua. De forma especialmente preferente se utiliza para-toluensulfonato de piridinio, pentóxido de fósforo en presencia de celite,  
 20 trifluoruro de boro eterato, ácido trifluoroacético, tetraisopropil éster de ácido ortotitanico junto con ácido trifluoroacético, trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, éster de polifosfato, ácido p-toluensulfónico, gas HCl ácido clorhídrico, ácido sulfúrico junto con tampón acetato, tetracloruro de estaño.

De nuevo, preferentemente se utilizan las condiciones indicadas en los siguientes ejemplos.

- 25 Los compuestos de fórmulas generales H y E se pueden obtener comercialmente, o su preparación es conocida en el estado actual de la técnica o los especialistas la pueden deducir de forma evidente a partir del estado actual de la

técnica. En este contexto son particularmente importantes las siguientes referencias 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.

### Síntesis de las espiroamidas (AMD)



10

Los compuestos de fórmula general AMN se pueden someter a reacción con ácidos carboxílicos en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano y tetrahidrofurano, bajo adición de al menos un reactivo de acoplamiento, preferiblemente seleccionado entre el grupo consistente en carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), *N,N'*-diciclohexil-carbodiimida (DCC) y hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletamina y piridina, y en caso dado añadiendo 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol, preferentemente a temperaturas de 25°C a 150°C, en caso dado bajo irradiación con microondas, para obtener los compuestos de fórmula general AMD.

15

20

25

30

Los compuestos de fórmula general AMN se pueden someter a reacción con anhídridos y cloruros de ácidos carboxílicos en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano y tetrahidrofurano, en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferiblemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletamina y piridina, y en caso dado añadiendo 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol, preferentemente a temperaturas de 25°C a 150°C, en caso dado bajo irradiación con microondas, para obtener los compuestos de fórmula general AMD.

35

En lo que respecta a otros detalles sobre la síntesis de los compuestos según la invención, en particular en cuanto a la síntesis de componentes educto adecuados, véase el contenido completo de los documentos WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903 y WO2008/009416. Los especialistas reconocerán que se pueden preparar componentes educto adecuados para la síntesis de los compuestos según la invención de forma análoga a los esquemas de síntesis y ejemplos de realización dados a conocer en estas publicaciones.

Los compuestos según la invención actúan por ejemplo sobre los receptores ORL1 y  $\mu$ -opioides, que son relevantes en relación con diferentes enfermedades, de modo que dichos compuestos son adecuados como principios activos (medicamentos) en una composición farmacéutica.

40

Otro objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un vehículo fisiológicamente tolerable y al menos un compuesto según la invención.

Preferentemente, la composición según la invención

- es sólida, líquida o pastosa; y/o

- contiene el compuesto según la invención en una cantidad del 0,001 al 99% en peso, preferentemente del 1,0 al 70% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica según la invención puede contener en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

- 5 Ejemplos de vehículos, aditivos y/o adyuvantes adecuados fisiológicamente tolerables son materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Los especialistas conocen estas sustancias (véase H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendoff).

- 10 Preferentemente, la composición según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de entre el 0,001 y el 99% en peso, preferiblemente entre el 0,1 y el 90% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,5 y el 80% en peso, de forma totalmente preferente entre el 1,0 y el 70% en peso y en particular entre el 2,5 y el 60% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, la composición según la invención está diseñada para la administración sistémica, tópica o local, preferiblemente para la administración oral.

- 15 Otro objeto de la invención se refiere a una forma farmacéutica que contiene la composición farmacéutica según la invención.

En una forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención está diseñada para ser administrada dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia que una vez al día, preferentemente para ser administrada como máximo una vez al día.

Preferentemente se trata de una administración sistémica, en particular oral.

- 20 En una forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una dosis tan baja que no presenta ningún efecto significativo en el tratamiento del dolor agudo. Preferiblemente, dicha dosis oscila entre 1,0  $\mu\text{g}$  y 10 mg con respecto al peso molecular de la base libre.

- 25 Preferentemente, la dosis es de 0,001 mg  $\pm$  50%, 0,002 mg  $\pm$  50%, 0,003 mg  $\pm$  50%, 0,004 mg  $\pm$  50%, 0,005 mg  $\pm$  50%, 0,006 mg  $\pm$  50%, 0,007 mg  $\pm$  50%, 0,008 mg  $\pm$  50%, 0,009 mg  $\pm$  50%, 0,01 mg  $\pm$  50%, 0,02 mg  $\pm$  50%, 0,03 mg  $\pm$  50%, 0,04 mg  $\pm$  50%, 0,05 mg  $\pm$  50%, 0,06 mg  $\pm$  50%, 0,07 mg  $\pm$  50%, 0,08 mg  $\pm$  50%, 0,09 mg  $\pm$  50%, 0,1 mg  $\pm$  50%, 0,15 mg  $\pm$  50%, 0,2 mg  $\pm$  50%, 0,25 mg  $\pm$  50%, 0,3 mg  $\pm$  50%, 0,35 mg  $\pm$  50%, 0,4 mg  $\pm$  50%, 0,45 mg  $\pm$  50%, 0,5 mg  $\pm$  50%, 0,55 mg  $\pm$  50%, 0,6 mg  $\pm$  50%, 0,65 mg  $\pm$  50%, 0,7 mg  $\pm$  50%, 0,75 mg  $\pm$  50%, 0,8 mg  $\pm$  50%, 0,85 mg  $\pm$  50%, 0,9 mg  $\pm$  50%, 0,95 mg  $\pm$  50%, 1 mg  $\pm$  50%, 1,5 mg  $\pm$  50%, 2 mg  $\pm$  50%, 2,5 mg  $\pm$  50%, 3 mg  $\pm$  50%, 3,5 mg  $\pm$  50%, 4 mg  $\pm$  50%, 4,5 mg  $\pm$  50%, 5 mg  $\pm$  50%, 5,5 mg  $\pm$  50%, 6 mg  $\pm$  50%, 6,5 mg  $\pm$  50%, 7 mg  $\pm$  50%, 7,5 mg  $\pm$  50%, 8 mg  $\pm$  50%, 8,5 mg  $\pm$  50%, 9 mg  $\pm$  50%, 9,5 mg  $\pm$  50% o 10 mg  $\pm$  50%, con respecto al peso molecular de la base libre.

- 35 En especial, la dosis es de 0,001 mg  $\pm$  25%, 0,002 mg  $\pm$  25%, 0,003 mg  $\pm$  25%, 0,004 mg  $\pm$  25%, 0,005 mg  $\pm$  25%, 0,006 mg  $\pm$  25%, 0,007 mg  $\pm$  25%, 0,008 mg  $\pm$  25%, 0,009 mg  $\pm$  25%, 0,01 mg  $\pm$  25%, 0,02 mg  $\pm$  25%, 0,03 mg  $\pm$  25%, 0,04 mg  $\pm$  25%, 0,05 mg  $\pm$  25%, 0,06 mg  $\pm$  25%, 0,07 mg  $\pm$  25%, 0,08 mg  $\pm$  25%, 0,09 mg  $\pm$  25%, 0,1 mg  $\pm$  25%, 0,15 mg  $\pm$  25%, 0,2 mg  $\pm$  25%, 0,25 mg  $\pm$  25%, 0,3 mg  $\pm$  25%, 0,35 mg  $\pm$  25%, 0,4 mg  $\pm$  25%, 0,45 mg  $\pm$  25%, 0,5 mg  $\pm$  25%, 0,55 mg  $\pm$  25%, 0,6 mg  $\pm$  25%, 0,65 mg  $\pm$  25%, 0,7 mg  $\pm$  25%, 0,75 mg  $\pm$  25%, 0,8 mg  $\pm$  25%, 0,85 mg  $\pm$  25%, 0,9 mg  $\pm$  25%, 0,95 mg  $\pm$  25%, 1 mg  $\pm$  25%, 1,5 mg  $\pm$  25%, 2 mg  $\pm$  25%, 2,5 mg  $\pm$  25%, 3 mg  $\pm$  25%, 3,5 mg  $\pm$  25%, 4 mg  $\pm$  25%, 4,5 mg  $\pm$  25%, 5 mg  $\pm$  25%, 5,5 mg  $\pm$  25%, 6 mg  $\pm$  25%, 6,5 mg  $\pm$  25%, 7 mg  $\pm$  25%, 7,5 mg  $\pm$  25%, 8 mg  $\pm$  25%, 8,5 mg  $\pm$  25%, 9 mg  $\pm$  25%, 9,5 mg  $\pm$  25% o 10 mg  $\pm$  25%, con respecto al peso molecular de la base libre.

- 40 De forma especialmente preferente, la dosis es de 0,001 mg, 0,002 mg, 0,003 mg, 0,004 mg, 0,005 mg, 0,006 mg, 0,007 mg, 0,008 mg, 0,009 mg, 0,01 mg, 0,02 mg, 0,03 mg, 0,04 mg, 0,05 mg, 0,06 mg, 0,07 mg, 0,08 mg, 0,09 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,3 mg, 0,35 mg, 0,4 mg, 0,45 mg, 0,5 mg, 0,55 mg, 0,6 mg, 0,65 mg, 0,7 mg, 0,75 mg, 0,8 mg, 0,85 mg, 0,9 mg, 0,95 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 6 mg, 6,5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg o 10 mg, con respecto al peso molecular de la base libre.

- 45 En una forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de 10  $\mu\text{g}$   $\pm$  90%, preferiblemente 10  $\mu\text{g}$   $\pm$  75%, de forma especialmente preferente 10  $\mu\text{g}$   $\pm$  50%, de forma totalmente preferente 10  $\mu\text{g}$   $\pm$  25% y en particular 10  $\mu\text{g}$   $\pm$  10%, con respecto al peso molecular de la base libre.

En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de  $100 \mu\text{g} \pm 90\%$ , preferiblemente  $100 \mu\text{g} \pm 75\%$ , de forma especialmente preferente  $100 \mu\text{g} \pm 50\%$ , de forma totalmente preferente  $100 \mu\text{g} \pm 25\%$  y en particular  $100 \mu\text{g} \pm 10\%$ , con respecto al peso molecular de la base libre.

- 5 En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de  $250 \mu\text{g} \pm 90\%$ , preferiblemente  $250 \mu\text{g} \pm 75\%$ , de forma especialmente preferente  $250 \mu\text{g} \pm 50\%$ , de forma totalmente preferente  $250 \mu\text{g} \pm 25\%$  y en particular  $250 \mu\text{g} \pm 10\%$ , con respecto al peso molecular de la base libre.

- 10 En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de  $500 \mu\text{g} \pm 90\%$ , preferiblemente  $500 \mu\text{g} \pm 75\%$ , de forma especialmente preferente  $500 \mu\text{g} \pm 50\%$ , de forma totalmente preferente  $500 \mu\text{g} \pm 25\%$  y en particular  $500 \mu\text{g} \pm 10\%$ , con respecto al peso molecular de la base libre.

- 15 En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de  $750 \mu\text{g} \pm 90\%$ , preferiblemente  $750 \mu\text{g} \pm 75\%$ , de forma especialmente preferente  $750 \mu\text{g} \pm 50\%$ , de forma totalmente preferente  $750 \mu\text{g} \pm 25\%$  y en particular  $750 \mu\text{g} \pm 10\%$ , con respecto al peso molecular de la base libre.

- 20 En otra forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de  $1.000 \mu\text{g} \pm 90\%$ , preferiblemente  $1.000 \mu\text{g} \pm 75\%$ , de forma especialmente preferente  $1.000 \mu\text{g} \pm 50\%$ , de forma totalmente preferente  $1.000 \mu\text{g} \pm 25\%$  y en particular  $1.000 \mu\text{g} \pm 10\%$ , con respecto al peso molecular de la base libre.

- 25 La forma farmacéutica según la invención se puede administrar por ejemplo como medicamento líquido en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamento semisólido en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos pulverizables 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.

- 30 Para la administración oral son adecuadas las formas farmacéuticas 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 esprays. Los compuestos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un apósito, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea.

- 35 Las formas farmacéuticas 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 de depósito parenteral de larga duración, por ejemplo en implantes o bombas implantadas. En principio también se pueden añadir a las formas farmacéuticas según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención son liberados de la forma farmacéutica inmediatamente (*immediate release*, IR), es decir, preferentemente bajo condiciones *in vitro*, preferiblemente según Ph. Eur., después de 20 minutos se libera al menos un 80% del principio activo contenido originalmente.

- 40 Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos según la invención se caracterizan por una vida media ( $t_{1/2}$ ) o tiempo de acción farmacodinámico extraordinariamente largos, de modo que una administración relativamente poco frecuente es suficiente para lograr un efecto farmacológico y con ello una mitigación del dolor relativamente duraderos.

- 45 Para ello no son forzosamente necesarias las formas farmacéuticas de liberación retardada de los compuestos según la invención, ya que incluso en caso de una liberación inmediata (*immediate release*, IR) se logra un efecto duradero debido a la larga vida media. Gracias a la IR de estas formas farmacéuticas, esto tiene la ventaja adicional de que, con un efecto duradero, también se logra una rápida afluencia del principio activo (*rapid onset*) y con ello una rápida aparición del efecto farmacológico después de la primera administración. Por consiguiente se combinan las propiedades de las formas farmacéuticas IR con las propiedades de las formas farmacéuticas PR (PR, *prolonged release*, liberación retardada).

- 50 En una forma de realización preferente, la forma farmacéutica según la invención es una forma farmacéutica de liberación inmediata del principio activo (IR) que contiene un compuesto según la invención, preferentemente de fórmula general (V) o (VI), en forma de base libre o de sal fisiológicamente tolerable, preferentemente de clorhidrato,

citrato o hemicitrato, y que está diseñada para ser administrada como máximo una vez al día, de forma preferente exactamente una vez al día, preferiblemente vía oral. En este contexto, "liberación inmediata del principio activo" significa que bajo condiciones *in vitro*, preferiblemente según Ph. Eur., después de 20 minutos se libera al menos un 80% del principio activo contenido originalmente.

- 5 La cantidad de los compuestos de la invención a administrar al paciente varía en función de su peso, del tipo de administración, de 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 y de forma especialmente preferente de 1 a 10 µg/kg de al menos un compuesto según la invención.

- 10 Para todas las realizaciones arriba descritas de las formas farmacéuticas según la invención es especialmente preferente que la forma farmacéutica contenga otro principio activo además de al menos un compuesto según la invención.

- 15 El receptor ORL1 y el receptor  $\mu$ -opioide están relacionados en particular con el fenómeno del dolor. Correspondientemente, los compuestos según la invención pueden ser utilizados para producir un medicamento para el tratamiento de dolor crónico, preferentemente dolor neuropático, preferiblemente dolor mononeuropático/neurálgico o polineuropático, de forma especialmente preferente en caso de neuralgia postherpética o en caso de polineuropatía diabética.

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

- 20 En la siguiente nomenclatura de la estereoquímica de los ejemplos de compuestos, la indicación "(E)" se refiere a la sustitución en un enlace doble, por ejemplo en un derivado de ácido cinámico, y la designación "cis" o "trans" se refiere a la sustitución en el anillo de ciclohexilo.

#### Síntesis de los componentes indol (H)

*Componente H-1:* 2-(1H-indol-3-il)etanoamina (H-1)

Obtenido de Aldrich en el momento de la síntesis.

*Componente H-2:* 2-(5-fluor-1 H-indol-3-il)etanoamina (H-2)

- 25 Obtenido de Fluorochem en el momento de la síntesis.

#### Síntesis de los componentes cetónicos (E)

*Componente E-1:*

Clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina (D-1)

- 30 A una solución 1,82M de cloruro de fenilmagnesio en THF (109 ml, 0,198 mol) se añadió, bajo argón y enfriamiento con hielo, a lo largo de 156 minutos, el aminonitrilo B-1 (21 g, 0,1 mol) disuelto en THF (210 ml), y después se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la mezcla de reacción, se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (100 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite amarillo (25,2 g). El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (280 ml) y se combinó con
- 35  $\text{ClSiMe}_3$  (18,8 ml, 0,15 mol) bajo enfriamiento con hielo. Después de 6 horas de reacción se pudo aislar el clorhidrato D-1 con un rendimiento del 35% (10,5 g) en forma de un sólido blanco.

4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (E-1)

- 40 El clorhidrato D-1 (10,5 g, 35,2 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 7,5N (36 ml) y se agitó durante 96 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). La fase acuosa se basificó con lejía de sosa 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se concentró. De este modo se pudo aislar la cetona 6 en forma de un sólido amarillo, con un punto de fusión de 104-108°C y con un rendimiento del 97% (7,4 g).

*Componente E-2:*

*Variante 1:*

- 45 Clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (D-2)

A una solución del aminonitrilo B-1 (19,8 g, 94 mmol) en THF (100 ml) se añadió, bajo argón y enfriamiento con hielo, a lo largo de 15 minutos, una solución 0,5M de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en THF (3,750 ml, 375 mmol) y después se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y agua (60 ml), y la mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite marrón (26,5 g) que contenía el cetal 2 además del compuesto de fenilo 4. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (156 ml) y se combinó con ClSiMe<sub>3</sub> (17,8 ml, 141 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de 6 horas de reacción se pudo aislar el clorhidrato D-2 con un rendimiento del 55% (16,3 g) en forma de un sólido blanco, punto de fusión de 275-278°C.

10 *Variante 2:*

Clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (D-2)

Una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (5,00 g, 28,6 mmol) en éter absoluto (15 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de magnesio (694 mg, 28,6 mmol) en éter absoluto (10 ml) de tal modo que el éter entró en ebullición. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante 10 minutos a TA, tras lo cual el magnesio estaba completamente disuelto. La solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y agua y se añadió gota a gota a 10°C el aminonitrilo B-1 (3,00 g, 14,3 mmol) en THF absoluto (30 ml). La carga se agitó a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se combinó bajo enfriamiento con hielo con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl al 20% (20 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y a continuación con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (25 ml), se mezcló con ClSiMe<sub>3</sub> (3,2 ml, 25 mmol) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se secó en vacío. Rendimiento D-2: 2,8 g (62%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,91 (8 H, m); 2,54 (6 H, s); 3,91 (4 H, d); 7,37 (1 H, m); 7,61 (3 H, m).

*Variante 1:*

25 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (E-2)

El clorhidrato D-2 (7,2 g, 22,75 mmol) se disolvió en agua (9,6 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (14 ml, 455 mmol) y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml), la fase acuosa se basificó con lejía de sosa 5N bajo enfriamiento con hielo, precipitando el producto. La cetona E-2 se pudo aislar en forma de un sólido amarillo con un punto de fusión de 83-88°C y un rendimiento del 50% (6,05 g).

*Variante 2:*

4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (E-2)

El clorhidrato D-2 (2,80 g, 8,86 mmol) se disolvió en agua (3,7 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (5,5 ml) y se agitó a TA durante 4 días. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con éter (2 x 10 ml), la solución acuosa se ajustó a un valor alcalino con lejía de sosa 5N bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1). Rendimiento E-2: 676 mg (32%), sólido incoloro. Punto de fusión: 62-67°C

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,02 (6 H, s); 2,12 (5 H, m); 2,45 (3 H, m); 7,24 (3 H, m); 7,43 (1 H, m).

40 *Componente E-3:*

Clorhidrato de [8-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (D-3)

A una solución del aminonitrilo B-1 (10,5 g, 50 mmol) en THF (150 ml) se añadió, bajo argón y enfriamiento con hielo, a lo largo de 15 minutos, una solución 1M de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF (3,125 ml, 125 mmol) y después se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (37 ml) y agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite marrón (12,55 g) que contenía el cetal B-1 además del compuesto de fenilo C-3. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (75 ml) y se combinó con ClSiMe<sub>3</sub> (9,5 ml, 75 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de 6 horas de reacción se pudo aislar el clorhidrato D-3 con un rendimiento del 47% (7,48 g) en forma de un sólido blanco.

## 4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexanona (E-3)

5 El clorhidrato D-3 (7,2 g, 22,75 mmol) se disolvió en agua (9,6 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (14 ml, 455 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml), la fase acuosa se basificó con lejía de sosa 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se concentró. La cetona E-3 se pudo aislar en forma de un sólido amarillo con un punto de fusión de 128-133°C y un rendimiento del 76% (4,05 g).

*Componente E-4:*

## Clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-amina (D-4)

10 Se disolvió 2-yodotiofeno (1,229 g, 109 mmol) en THF (80 ml) bajo argón y se mezcló a lo largo de 30 minutos, a 0°C, con cloruro de isopropilmagnesio 2M (2,35, 7 ml, 72 mmol) en THF. Después de 1 hora de reacción a 3-5°C, se añadió el aminonitrilo B-1 (10 g, 47,6 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 ml) y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante adición de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (85 ml) y extracción con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite marrón oscuro (21,3 g) que contenía el aminonitrilo B-1 y 2-yodotiofeno además del cetal deseado. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (140 ml) y se combinó con ClSiMe<sub>3</sub> (9,5 ml, 71,4 mmol). Después de 6 horas de reacción se aisló el clorhidrato D-4 en forma de un compuesto cristalino blanco con un rendimiento del 60% (8,74 g).

## 4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexanona (E-4)

20 El clorhidrato D-4 (8,68 g, 28,6 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 7,5N (29 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). La fase acuosa se basificó con lejía de sosa 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se concentró. De este modo se obtuvo la cetona E-4 en forma de un sólido amarillo con un punto de fusión de 108-110°C y con un rendimiento del 89% (5,66 g).

*Componente E-5:*

## 25 N,N-dimetil-8-(tiofen-3-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-amina (D-5)

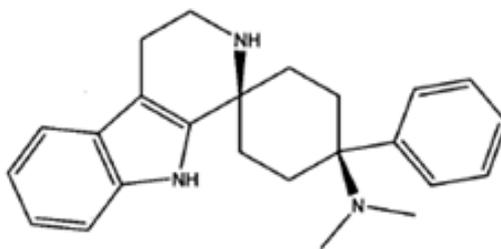
30 Se disolvió 3-yodotiofeno (1,5 g, 23,8 mmol) en THF (18 ml) bajo argón y se mezcló a lo largo de 8 minutos, a 0°C, con cloruro de isopropilmagnesio 2M (2,78 ml, 15,5 mmol) en THF. Después de 1 hora de reacción a 3-5°C, se añadió el aminonitrilo B-1 (2,16 g, 10,3 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 ml). A continuación se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante adición de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) y extracción con dietil éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (20 ml) y con una disolución saturada de NaCl (20 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite marrón claro (3,95 g). El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (40 ml) y se combinó con ClSiMe<sub>3</sub> (1,95 ml, 15,5 mmol). Después de 3 horas de reacción se pudo aislar el clorhidrato deseado en forma de un compuesto cristalino blanco con un rendimiento del 60% (1,86 g) y un punto de fusión de 250-251°C.

## 35 4-(dimetilamino)-4-(tiofen-3-il)ciclohexanona (E-5)

40 El clorhidrato D-5 (1,8 g, 5,9 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 7,5N (7 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 30 ml). La fase acuosa se basificó con lejía de sosa 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y se concentró. De este modo se pudo obtener la cetona E-5 en forma de un sólido amarillo, con un punto de fusión de 147-150°C y un rendimiento del 98% (1,27 g).

**Síntesis de los componentes espiroamina (AMN<sup>cis</sup> / AMN<sup>trans</sup>)**Ejemplo comparativo AMN-1<sup>cis</sup>.

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(fenil)espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)

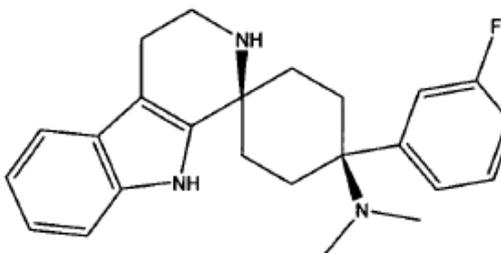


*Observación:* De acuerdo con estas instrucciones se obtiene principalmente el producto cis AMN-1<sup>cis</sup>. El producto trans AMN-1<sup>trans</sup> sólo aparece como producto secundario o impureza.

- 5 Se disolvió la cetona E-1 (3,26 g, 15 mmol) y la triptamina H-1 (2,4 g, 15 mmol) en MeOH (100 ml) seco bajo exclusión de oxígeno. A esta mezcla se añadió sulfato de sodio (3 g). Después de 17 horas de reacción, el disolvente se eliminó por destilación en un rotavapor y el residuo se recogió en 1,2-dicloroetano (100 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se siguió mediante CCF. Para el procesamiento, la carga se mezcló con H<sub>2</sub>O (40 ml) y se ajustó a pH 11 con NaOH (5 mol/l). En este proceso precipitó un sólido blanco, que se aspiró a través de una frita. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 5 ml) y se secó. Se trataba del producto cis AMN-1<sup>cis</sup>, que se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de 214-218°C y con un rendimiento de 4 g (74%). La lejía madre (fase acuosa) se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo marrón sólido se recristalizó a partir de MeOH (10 ml), con lo que se obtuvo una mezcla de espiroamina cis-AMN-1<sup>cis</sup> y trans-AMN-1<sup>trans</sup> (1:1). La mezcla se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 940 mg (17%).
- 10
- 15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,61 (m, 2 H) 1,63 (m, 2 H) 1,92 (s, 6 H) 2,12 (m, 2 H) 2,39 (m, 2 H) 2,53 (t, *J* = 5,36 Hz, 2 H) 2,99 (t, *J* = 5,35 Hz, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 6,91 (m, 1 H) 7,16 (d, *J* = 7,52 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 7,52 Hz, 1 H) 7,31 (m, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 10,21 (s, 1 H)

Ejemplo comparativo AMN-2<sup>cis</sup>.

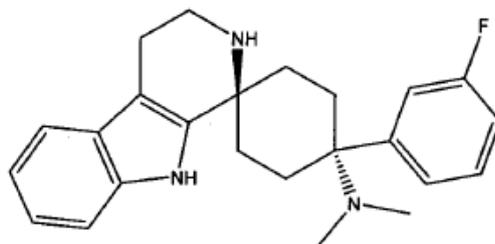
- 20 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



- 25 Se disolvió la cetona E-2 (4,71 g, 20 mmol) y triptamina H-1 (3,2 g, 20 mmol) bajo argón en MeOH (200 ml) seco. Después de 24 horas de reacción, el MeOH se eliminó por destilación y el residuo oleaginoso amarillo se suspendió en 1,2-dicloroetano (200 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se siguió mediante CCF. Para el procesamiento, la carga se mezcló con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se ajustó a pH 11 con NaOH (5 mol/l). Después de añadir acetato de etilo (50 ml), durante la agitación precipitó un sólido blanco, que se aspiró a través de una frita. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 25 ml) y a continuación se secó. Se trataba del diastereoisómero cis AMN-2<sup>cis</sup>, que se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de 220-225°C y con un rendimiento de 5,5 g (73%).
- 30 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,61 (m, 2 H) 1,62 (m, 2 H) 1,93 (s, 6 H) 2,11 (m, 2 H) 2,38 (m, 2 H) 2,53 (t, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 2,99 (t, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 6,87 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,17 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,25 (d, *J* = 7,82 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 10,26 (s, 1 H)

Ejemplo comparativo AMN-2<sup>trans</sup>.

- 35 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero trans)

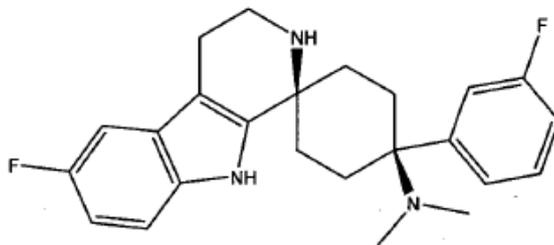


Se disolvió la triptamina H-1 (2,03 g, 12,7 mmol) y la cetona (E-2, 3,0 g, 12,7 mmol) en metanol absoluto (130 ml) y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente bajo argón. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano absoluto (130 ml), se mezcló rápidamente con ácido trifluoroacético (12,7 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añadieron agua (120 ml) y lejía de sosa 5N (40 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido incoloro formado se separó por filtración y se lavó con 1,2-dicloroetano (30 ml) y agua (4 x 25 ml). Se obtuvo la espiroamina cis AMN-2<sup>cis</sup> con un rendimiento de un 77% (3,7 g) con trazas de la espiroamina trans AMN-2<sup>trans</sup>. Las fases del filtrado se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró, se mezcló con metanol (3 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. En este proceso precipitó un sólido blanco, que se separó por filtración y se lavó con metanol (4 x 3 ml). Se obtuvo la espiroamina trans AMN-2<sup>trans</sup> con un rendimiento de un 5% (250 mg) con trazas de la espiroamina cis AMN-2<sup>cis</sup>. Después de purificación cromatográfica [gel de sílice 60 (20 g); metanol (200 ml)] se obtuvo la espiroamina trans AMN-2<sup>trans</sup> (170 mg) con un punto de fusión de 296-299°C.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 (m, 2 H) 1,62 (m, 2 H) 1,88 (s, 6 H) 2,26 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,55 (t, J = 5,49 Hz, 2 H) 2,96 (t, J = 5,25 Hz, 2 H) 6,91 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,20 (d, J = 7,64 Hz, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,40 (m, 1 H) 10,63 (s, 1 H)

#### Ejemplo comparativo AMN-3<sup>cis</sup>.

6'-fluor-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)

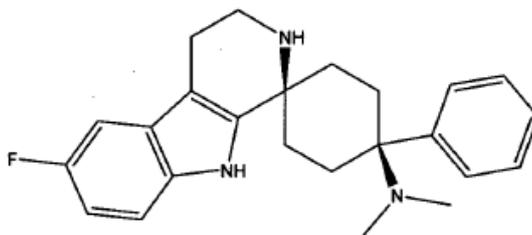


Se disolvió la cetona E-2 (9,6 g, 41,2 mmol) y fluorotriptamina H-2 (7,3 g, 41,2 mmol) en etanol (200 ml) y se calentaron a reflujo durante 12 horas. A continuación, el etanol se eliminó por destilación y el producto crudo se suspendió en 1,2-dicloroetano (100 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (90 ml) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se siguió por CCF. Para el procesamiento, la carga se ajustó a un valor básico con 500 ml de solución 1N de NaOH a 0°C y a continuación se extrajo 3 veces con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. Después de añadir metanol (100 ml), durante la agitación precipitó un sólido blanco, que se aspiró a través de una frita. El sólido se lavó con metanol (2 x 25 ml) y a continuación se secó. Se trataba del diastereoisómero cis AMN-3<sup>cis</sup>, que se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 3,6 g (22%).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,39 (s, 1 H), 7,44-7,49 (m, 1 H), 7,11-7,24 (m, 4H), 7,00-7,04 (m, 1 H), 6,72-6,78 (m, 1 H), 2,95-2,98 (t, 2H), 2,48-2,50 (m, 1 H), 2,36-2,39 (d, 2H), 1,98-2,11 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 1,51-1,67 (m, 5H)  
MS m/z (M+1): 396,4; pureza (HPLC): 95,03%

#### Ejemplo comparativo AMN-4<sup>cis</sup>.

6'-fluor-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(fenil)espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)

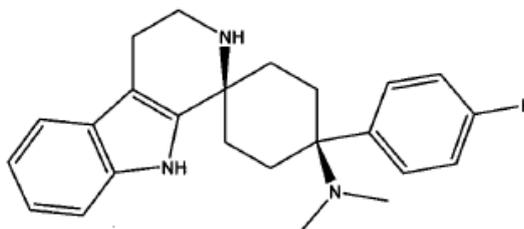


Se disolvió la cetona E-1 (8,4 g, 47 mmol) y fluorotriptamina H-2 (10,2 g, 47 mmol) en etanol (200 ml) y se calentaron a reflujo durante 12 horas. A continuación, el etanol se eliminó por destilación y el producto crudo se suspendió en 1,2-dicloroetano (120 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (100 ml) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se siguió por CCF. Para el procesamiento, la carga se ajustó a un valor básico con una disolución 1N de NaOH a 0°C y a continuación se extrajo 3 veces con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. Después de añadir metanol (100 ml), durante la agitación precipitó un sólido blanco, que se aspiró a través de una frita. El sólido se lavó con metanol (2 x 25 ml) y a continuación se secó. Se trataba del diastereoisómero cis AMN-4<sup>cis</sup>, que se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 4 g (28%).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,36 (s, 1H), 7,45-7,42 (t, 4H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1 H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 6,76-6,71 (m, 1 H), 2,99-2,96 (t, 2H), 2,40-2,37 (d, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 1,88 (s, 1 H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,23 (s, 1 H)

#### Ejemplo comparativo AMN-5<sup>cis</sup>:

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-fluorofenil)espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



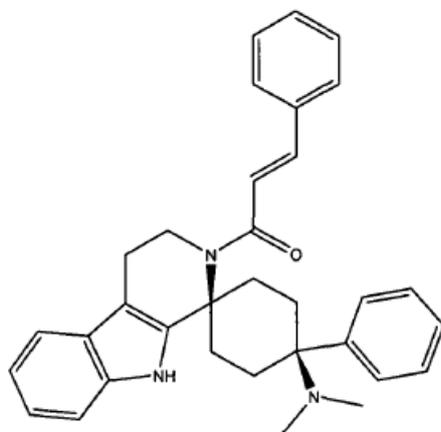
Se disolvió la cetona E-3 (2.800 mg, 11,90 mmol) y triptamina (H-1, 1.910 mg, 11,90 mmol) bajo argón en metanol seco (119 ml) y se agitaron durante 18 horas. A continuación, el metanol se eliminó por destilación en vacío y el residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano (119 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (11,9 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 1,2-dicloroetano (119 ml) y se ajustó a pH 11 con una disolución 1N de hidróxido de sodio bajo enfriamiento con hielo. Se produjo un precipitado de color claro. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se aspiró, se lavó con agua y se secó en vacío. De este modo se pudo aislar el diastereoisómero cis AMN-5<sup>cis</sup> (punto de fusión 249-250°C, en parte ya a 225-230°C) con un rendimiento de un 80% (3610 mg, 9,56 mmol). Las fases se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se liberó de componentes volátiles en vacío. El residuo de color claro (diastereoisómero trans AMN-5<sup>trans</sup>) se recogió en metanol (5 ml) y se agitó durante 48 horas. El precipitado se retiró por filtración y se secó en vacío. De este modo se pudo aislar el diastereoisómero trans AMN-5<sup>trans</sup> (268-271°C) con un rendimiento de un 6% (279 mg, 0,74 mmol).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 22,8 (1 C), 27,3 (2 C), 32,6 (2 C), 37,8 (2 C), 38,6 (1 C), 51,2 (1 C), 60,5 (1 C), 106,7 (1 C), 110,8 (1 C), 114,2 (2 C, d, J = 21 Hz), 117,2 (1 C), 117,9 (1 C), 120,0 (1 C), 126,9 (1 C), 129,7 (2 C, d, J = 8 Hz), 132,8 (1 C, d, J = 3 Hz), 135,4 (1 C), 141,4 (1 C), 160,7 (1 C, d, J = 242 Hz)

#### Síntesis de ejemplos de espiroamida cis (AMD<sup>cis</sup>)

##### Ejemplo AMD-1<sup>cis</sup>:

Metanosulfonato de (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-fenil-2'-(2-fenilvinil)-carbonilespiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (diastereoisómero cis)

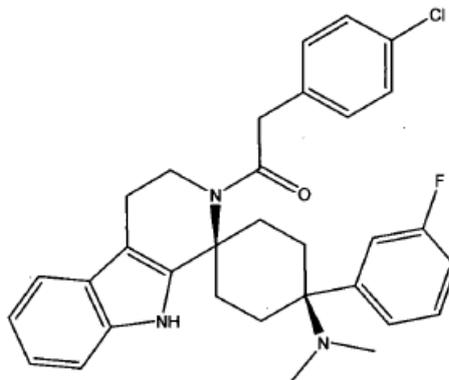


5 El AMN-1<sup>cis</sup> se disolvió en THF (8 ml). Después se añadió cloruro de ácido cinámico (254 mg, 1,53 mmol) y diisopropiletamina (216 mg, 1,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 días a TA. Una vez finalizada la reacción, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se mezcló con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. A continuación, la fase orgánica se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se concentró en el rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice 60; DCM/metanol (19:1, 570 ml)]. Se obtuvo el producto con un rendimiento de 174 mg (26%). Para preparar el metanosulfonato, la espiroamida recién obtenida (174 mg, 0,355 mmol) se suspendió en DCM (6 ml) y se mezcló a TA con ácido metanosulfónico (23,7 µl, 0,355 mmol). A continuación se añadió acetona (0,8 ml) y la cantidad necesaria de dietil éter para que el enturbiamiento producido se disolviera por agitación. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos y el sólido resultante se aspiró a continuación bajo exclusión de aire, se lavó con dietil éter y se secó en vacío por bomba de aceite a 50°C durante 3 horas. Se obtuvo el producto AMD-1<sup>cis</sup> con un rendimiento de 159 mg (76%).

15 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,65 (t, *J* = 13,22 Hz, 2 H) 2,20 (t, *J* = 12,84 Hz, 2 H) 2,51 (d, *J* = 4,53 Hz, 9 H) 2,87 - 3,16 (m, 4 H) 4,13 (br. s., 2 H) 6,92 (t, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 6,99 (t, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 5 H) 7,56 - 7,69 (m, 3 H) 7,74 (d, *J* = 7,55 Hz, 2 H) 7,82 (d, *J* = 7,55 Hz, 2 H) 9,62 (br. s., 1 H)

#### Ejemplo comparativo AMD-2<sup>cis</sup>

20 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(4-clorobencil)carbonilespiro-[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero *cis*)

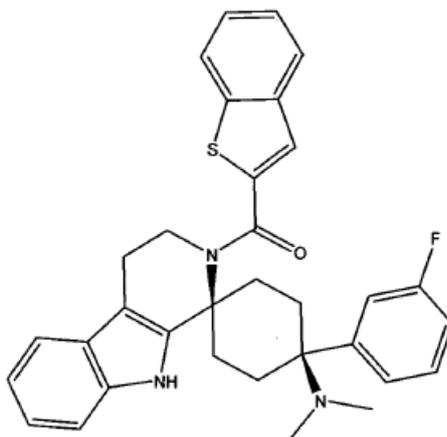


25 La espiroamina (AMN-2<sup>cis</sup>; 396 mg, 1,05 mmol) se suspendió en DCM (15 ml) en un recipiente adecuado para microondas y se mezcló con cloruro de 2-(4-clorofenil)acetilo (397 mg, 2,1 mmol) y diisopropiletamina (269 mg, 2,1 mmol). La carga de reacción se irradió a 120°C durante 10 minutos en el microondas (Initiator Eight, firma Biotage). Una vez finalizada la reacción (control por CCF), la carga de reacción primero se filtró y luego se mezcló con dietil éter (15 ml) y se filtró de nuevo. Luego se mezcló con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 ml). Una vez separadas las fases, la fase acuosa se lavó de nuevo una vez con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en el rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice 60; DCM/metanol (19:1)]. De este modo se obtuvo el producto AMD-2<sup>cis</sup> con un rendimiento de 91 mg (16%).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,55 (t,  $J = 13,60$  Hz, 2 H) 1,79 (t,  $J = 12,84$  Hz, 2 H) 1,92 (br. s., 6 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,73 - 2,87 (m, 2 H) 3,17 (d,  $J = 5,29$  Hz, 2 H) 3,89 - 4,01 (m, 4 H) 6,90 (t,  $J = 7,55$  Hz, 1 H) 6,97 (t,  $J = 7,55$  Hz, 1 H) 7,08 - 7,16 (m, 1 H) 7,18 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1 H) 7,21 - 7,30 (m, 3 H) 7,34 (q,  $J = 8,31$  Hz, 4 H) 7,46 (q,  $J = 7,30$  Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H)

#### 5 Ejemplo comparativo AMD-3<sup>cis</sup>

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzotiofen-2-il)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



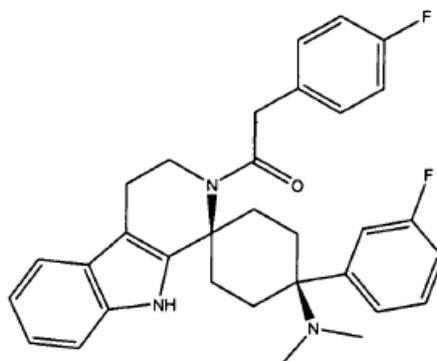
10 La espiroamina (AMN-2<sup>cis</sup>; 264 mg, 0,7 mmol) se suspendió en DCM (7 ml) en un recipiente adecuado para microondas y se mezcló con cloruro de benzo[*b*]tiofeno-2-carbonilo (239 mg, 1,21 mmol) y diisopropiletilamina (180 mg, 1,4 mmol). La carga de reacción se irradió a 100°C durante 10 minutos en el microondas (Initiator Eight, firma Biotage). Una vez finalizada la reacción (control por CCF), la carga de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se filtró. La lejía madre se mezcló con una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8 ml). Una vez separadas las fases, la fase acuosa se lavó de nuevo dos veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron en el rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice 60; DCM/metanol (19:1)]. De este modo se obtuvo el producto AMD-3<sup>cis</sup> con un rendimiento de 125 mg (33%).

15  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 1,95 (s, 6 H) 2,60 (d,  $J = 13,60$  Hz, 2 H) 2,65 (t,  $J = 5,67$  Hz, 2 H) 2,78 - 2,94 (m, 2 H) 4,08 - 4,22 (m, 2 H) 6,92 (t,  $J = 7,55$  Hz, 1 H) 6,99 (t,  $J = 7,55$  Hz, 1 H) 7,16 (t,  $J = 8,31$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 3 H) 7,44 - 7,54 (m, 3 H) 7,95 (s, 1 H) 8,03 (d,  $J = 7,55$  Hz, 1 H) 8,07 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1 H) 10,66 (s, 1 H)

20

#### Ejemplo comparativo AMD-4<sup>cis</sup>

Metanosulfonato de 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(4-fluorobencil)carbonilespiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



25 La espiroamina (AMN-2<sup>cis</sup>; 600 mg, 1,59 mmol) se suspendió en DCM (15 ml) en un recipiente adecuado para microondas y se mezcló con cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (548 mg, 3,18 mmol) y diisopropiletilamina (408 mg, 3,18 mmol). La carga de reacción se irradió a 130°C durante 10 minutos en el microondas (Initiator Eight, firma Biotage). Una vez finalizada la reacción (control por CCF), primero se filtró la carga de reacción y la lejía madre se

diluyó con DCM (45 ml) y se mezcló con una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (25 ml). Una vez separadas las fases, la fase orgánica se lavó de nuevo con una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La fase orgánica se secó mediante  $\text{MgSO}_4$  y se concentró en el rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice 60; DCM/metanol (4:1)]. De este modo se obtuvo el producto con un rendimiento de 150 mg (18%). Para preparar el metanosulfonato, la espiroamida (150 mg, 0,29 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se mezcló a TA con ácido metanosulfónico (18,9  $\mu\text{l}$ , 0,29 mmol). Luego se diluyó con dietil éter para poder agitar la mezcla. El sólido se aspiró bajo exclusión de aire, se lavó con dietil éter y se secó en vacío por bomba de aceite a  $50^\circ\text{C}$ . De este modo se obtuvo el producto AMD-4<sup>cis</sup> con un rendimiento de 148 mg (83%).

5

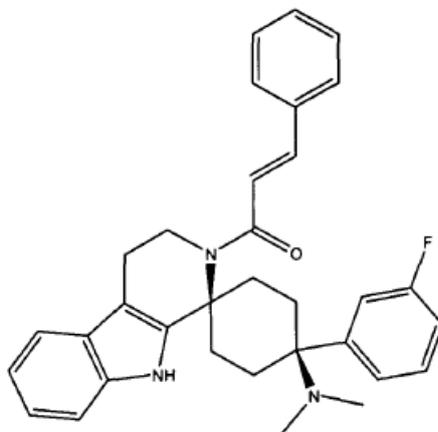
10

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,58 (t,  $J = 12,84$  Hz, 2 H) 2,16 (t,  $J = 12,09$  Hz, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,53 - 2,58 (m, 6 H) 2,58 - 2,68 (m, 2 H) 2,83 - 3,03 (m, 4 H) 3,98 (s, 2 H) 3,99 - 4,06 (m, 2 H) 6,92 (t,  $J = 7,18$  Hz, 1 H) 6,99 (t,  $J = 7,18$  Hz, 1 H) 7,14 (t,  $J = 8,31$  Hz, 2 H) 7,18 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1 H) 7,29 (d,  $J = 7,55$  Hz, 1 H) 7,36 (t,  $J = 6,42$  Hz, 2 H) 7,45 (t,  $J = 7,93$  Hz, 1 H) 7,58 - 7,75 (m, 3 H) 9,65 (br. s., 1 H)

*Ejemplo AMD-5<sup>cis</sup>*

15

(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



20

La espiroamina (AMN-2<sup>cis</sup>; 378 mg, 1,0 mmol) se disolvió en un disolvente aprótico seco (6 ml), se mezcló con cloruro de cinamoilo (183 mg, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (155 mg, 1,2 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Una vez finalizada la reacción (control por CCF), se eliminó el disolvente, el residuo se procesó de forma acuosa y se extrajo con un disolvente halogenado. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna. Durante la concentración precipitó un sólido, que se separó por filtración y a continuación se secó. De este modo se obtuvo el producto con un rendimiento de 220 mg (43%).

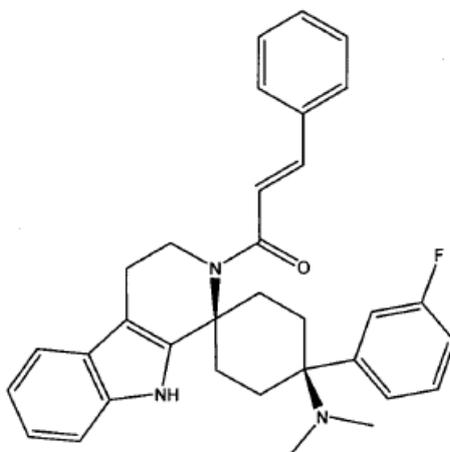
25

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,63 (t,  $J = 13,60$  Hz, 2 H) 1,84 (t,  $J = 13,22$  Hz, 2 H) 1,91 (s, 6 H) 2,54 - 2,63 (m, 2 H) 2,65 (t,  $J = 5,67$  Hz, 2 H) 2,82 - 3,02 (m, 2 H) 3,17 (d,  $J = 5,29$  Hz, 2 H) 4,00 - 4,22 (m, 2 H) 6,90 (t,  $J = 7,18$  Hz, 1 H) 6,97 (t,  $J = 7,55$  Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,20 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 3 H) 7,35 - 7,54 (m, 5 H) 7,72 (d,  $J = 6,80$  Hz, 2 H) 10,59 (s, 1 H)

*Ejemplo AMD-6<sup>cis</sup>*:

30

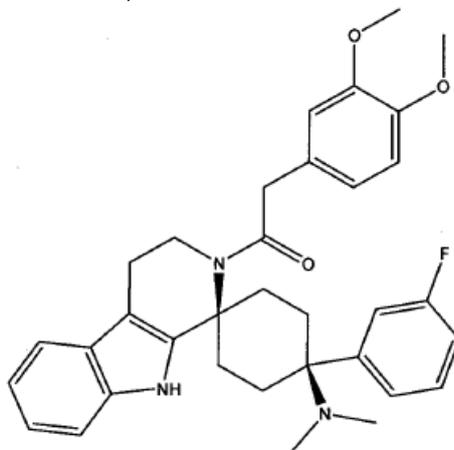
Citrato de (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)-carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



- 5 Para producir la sal, la amida AMD-5<sup>cis</sup> (220 mg, 0,43 mmol) se disolvió en un disolvente aprótico seco (1,5 ml) y se mezcló con ácido cítrico (83 mg, 0,43 mmol), disuelto en una cantidad a ser posible pequeña de disolvente prótico. Para la precipitación del producto se añadió gota a gota un disolvente apolar. A continuación, el sólido se aspiró bajo exclusión de aire y se secó en vacío por bomba de aceite a 50°C. Se obtuvo el producto AMD-6<sup>cis</sup> con un rendimiento de 100 mg (33%).

#### Ejemplo comparativo AMD-7<sup>cis</sup>

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(3,4-dimetoxibencil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)

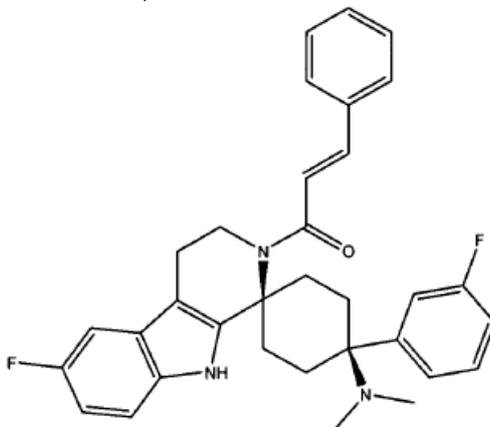


- 10 La espiroamina (AMN-2<sup>cis</sup>, 200 mg, 0,54 mmol) se suspendió en un disolvente halogenado (5 ml) en un recipiente adecuado para microondas y se mezcló con cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil)acetilo (230 mg, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (138 mg, 1,1 mmol). La carga de reacción se irradió a 120°C durante 10 minutos en el microondas (Initiator Eight, firma Biotage). Una vez finalizada la reacción (control por CCF), primero se filtró y a continuación la lejía madre se mezcló con una disolución de NaOH (5N, 10 ml). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con un disolvente aprótico polar (5 ml en cada caso). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo el producto AMD-7<sup>cis</sup> con un rendimiento de 140 mg (47%).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,54 (t, J = 12,46 Hz, 2 H) 1,79 (t, J = 13,22 Hz, 2 H) 1,85 - 1,96 (m, 6 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 2,73 - 2,89 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,82 (br. s., 2 H) 3,90 (br. s., 2 H) 6,83 - 6,93 (m, 4 H) 6,97 (t, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 7,18 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 3 H) 7,41 - 7,54 (m, 1 H) 10,53 (s, 1 H)

#### *Ejemplo AMD-8<sup>cis</sup>*

(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)

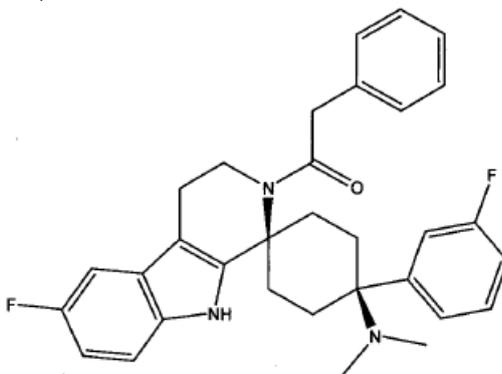


- 5 En un recipiente para microondas se cargó una suspensión de la espiroamina AMN-3<sup>cis</sup> (0,197 g; 0,5 mmol; 1 eq.) en 15 ml de DCM absoluto. A esta suspensión se añadió sucesivamente etil-diisopropil-amina (0,129 g; 1 mmol; 2 eq.) y cloruro de ácido cinámico (0,166 g; 1 mmol; 2 eq.). El recipiente para microondas se cerró y se calentó en el microondas (Initiator Eight, firma Biotage) durante 10 minutos a 120°C. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se combinó con 4 ml de agua y 4 ml de lejía de sosa 1N. Esta mezcla se agitó durante 2 horas a TA. Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron mediante sulfato de sodio. Una vez retirado el disolvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/ciclohexano 1:2 → 1:0). Se obtuvieron 0,087 g del producto AMD-8<sup>cis</sup> (33%).

Análítica HPLC/MS: R<sub>t</sub> = 4,2 min; pureza (UV 200-400 nm) 97%; m/z = 526,1

#### Ejemplo comparativo AMD-9<sup>cis</sup>

- 15 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-(3-fluorofenil)-2'-(bencil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)

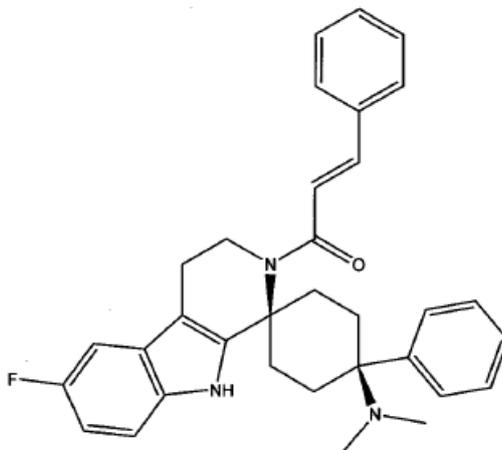


- 20 En un recipiente para microondas se cargó una suspensión de la espiroamina AMN-3<sup>cis</sup> (0,25 g; 0,63 mmol; 1 eq.) en 19 ml de DCM absoluto. A esta suspensión se añadió sucesivamente etil-diisopropil-amina (0,163 g; 1,26 mmol; 2 eq.) y cloruro de 2-fenilacetilo (0,195 g; 1,26 mmol; 2 eq.). El recipiente para microondas se cerró y se calentó en el microondas (Initiator Eight, firma Biotage) durante 10 minutos a 120°C. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se combinó con 5 ml de agua y 5 ml de lejía de sosa 1N. Esta mezcla se agitó durante 2 horas a TA. A continuación se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron mediante sulfato de sodio. Una vez retirado el disolvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo → acetato de etilo/metanol 9:1). Se obtuvieron 0,145 g del producto AMD-9<sup>cis</sup> (45%).

Análítica HPLC/MS: R<sub>t</sub> = 3,9 min; pureza (UV 200-400 nm) 98%; m/z = 514,1

#### Ejemplo AMD-10<sup>cis</sup>

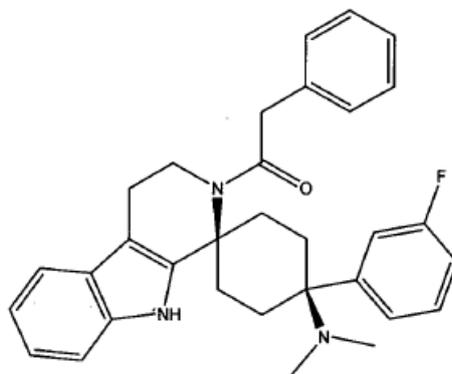
(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-fenil-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



- 5 A una solución de cloruro de ácido cinámico (0,198 g; 1,192 mmol; 3 eq.) en 4,5 ml de THF absoluto se añadió, bajo nitrógeno a TA, una solución de la espiroamina AMN-4<sup>cis</sup> (0,15 g; 0,397 mmol; 1 eq.) en 9 ml de THF absoluto. Después de 1 hora de agitación a TA, la solución de reacción turbia se mezcló primero con 3 ml de agua y bajo enfriamiento con hielo con 3 ml de lejía de sosa 1N. La mezcla se agitó durante 1,5 horas. Una vez retirado el disolvente bajo presión reducida, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo). Se obtuvieron 0,043 g del producto AMD-10<sup>cis</sup> (21%).
- 10 Analítica HPLC/MS: R<sub>t</sub> = 4,2 min; pureza (UV 200-400 nm) 98%; m/z = 508,2

#### Ejemplo comparativo AMD-11<sup>cis</sup>

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-bencilcarbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)

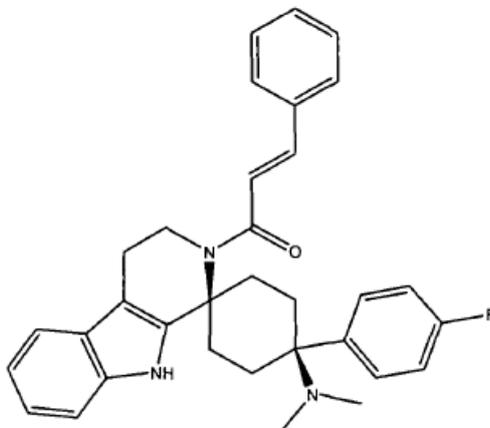


- 15 La espiroamina cis AMN-2<sup>cis</sup> (1,29 g, 3,4 mmol) se disolvió bajo exclusión de oxígeno en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y diclorometano absoluto (120 ml), se mezcló con base de Hünig (1,167 ml, 6,8 mmol) y se combinó a temperatura ambiente con cloruro de 2-fenilacetilo (900 µl, 6,8 mmol). Después de 30 minutos de reacción, la carga se mezcló con lejía de sosa 5N (100 ml) y se agitó durante 2 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y a continuación se concentraron. Se aisló un producto crudo, que se separó por cromatografía [gel de sílice 60 (100 g); EtOAc (1000 ml)]. De este modo se obtuvo la amida cis AMD-11<sup>cis</sup> con un rendimiento de 820 mg (49%) y un punto de fusión de 95-100°C en forma de un sólido incoloro.
- 20

- 25 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 22,1, 29,1, 33,0, 38,0, 40,8, 43,1, 60,0, 60,3, 105,5, 111,1, 113,7, 113,2, 114,5, 114,7, 117,3, 118,4, 120,5, 123,8, 126,2, 126,5, 128,2, 129,0, 129,2, 129,3, 135,3, 136,5, 139,5, 140,6, 161,1, 163,5, 173,4

#### Ejemplo AMD-12<sup>cis</sup>

(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero cis)



5 A una suspensión de la espiroamina cis AMN-5<sup>cis</sup> (500 mg, 1,32 mmol) en diclorometano absoluto (40 ml) se añadió sucesivamente, gota a gota y bajo argón, a lo largo de 10 minutos, base de Hünig (0,45 ml, 342 mg, 2,64 mmol) y cloruro de ácido cinámico (440 mg, 2,64 mmol) disuelto en diclorometano absoluto (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se combinó con agua (30 ml) y con una disolución de hidróxido de sodio 1N (5 ml) y se agitó durante 1,5 horas. Después se eliminó el diclorometano en vacío. En este proceso precipitó un sólido de color claro, que se separó por filtración y después se lavó con agua (3 x 30 ml). El

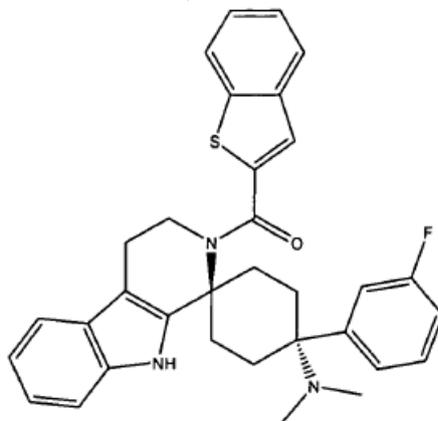
10 producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía [gel de sílice 60 (70 g), acetato de etilo/ciclohexano 1:1 (500 ml), acetato de etilo (1.000 ml), acetato de etilo/metanol 10:1 (330 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (800 ml), metanol (300 ml)]. Para aplicar el producto crudo a la columna, éste tuvo que ser disuelto en acetato de etilo/ciclohexano 1:1 con un poco de tetrahidrofurano. Se obtuvo la amida cis AMD-12<sup>cis</sup> (punto de fusión 145-155°C) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 31% (204 mg, 0,40 mmol).

15 <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (101 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ ppm: 22,5 (1 C), 29,3 (2 C), 32,6 (2 C), 37,8 (2 C), 41,3 (1 C), 59,5 (1 C), 60,3 (1 C, br), 105,4 (1 C), 111,1 (1 C), 114,3 (2 C, d, J = 20 Hz), 117,3 (1 C), 118,4 (1 C), 120,5 (1 C), 123,1 (1 C), 126,6 (1 C), 127,9 (2 C), 128,7 (2 C), 129,3 (2 C), 129,8 (2 C, d, J = 8 Hz), 132,4 (1 C, br), 135,1 (1 C), 135,4 (1 C), 139,4 (1 C), 140,4 (1 C), 160,9 (1 C, d, J = 243 Hz), 170,3 (1 C)

#### Síntesis de los ejemplos comparativos de espiroamida trans (AMD<sup>trans</sup>)

##### 20 Ejemplo comparativo AMD-3<sup>trans</sup>

Citrato de 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzotiofen-2-il)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (diastereoisómero trans)



25 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzotiofen-2-il)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero trans)

Se disolvió cloruro de benzo[b]tiofen-2-carboxilo (728 mg, 3,96 mmol) bajo argón en tetrahidrofurano absoluto (30 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la espiroamina trans AMN-2<sup>trans</sup> (500 mg, 1,32 mmol) disuelta en tetrahidrofurano absoluto (60 ml), a lo largo de 75 minutos. En este proceso se produjo una ligera precipitación. Después de 2 horas de reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), se combinó con lejía de sosa 1N (15 ml) bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 2,5 horas. El tetrahidrofurano se retiró en vacío. En este proceso precipitó un sólido, que se separó por filtración y se lavó con agua (3 x 20 ml). El producto crudo (587 mg) se separó por cromatografía [gel de sílice 60 (80 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:1 (1 l), acetato de etilo/metanol 4:1 (500 ml)]. De este modo se obtuvo la amida trans en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 12% (82 mg) y con un punto de fusión de 219-221°C.

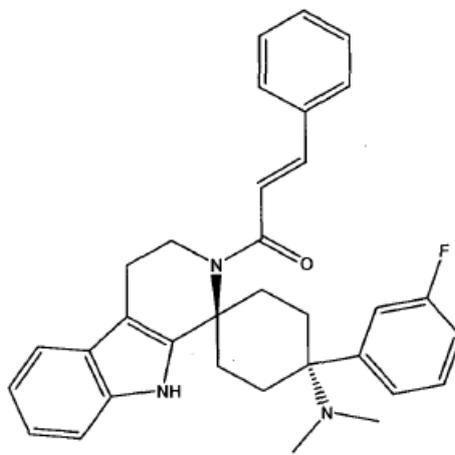
10 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22,4, 30,0, 30,9, 38,2, 46,4, 58,3, 59,5, 106,2, 111,0, 113,5, 113,7, 114,4, 114,7, 118,0, 119,1, 121,4, 122,5, 123,1, 124,7, 125,5, 125,8, 126,4, 128,7, 136,0, 138,7, 140,1, 140,4, 141,1, 142,1, 161,2, 163,7, 167,1

Citrato de 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzotiofen-2-il)carbonil-espiro-[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (diastereoisómero trans; AMD-3<sup>trans</sup>)

15 La amida trans recién preparada (82 mg, 0,152 mmol) se suspendió a 80°C en etanol (8 ml) y se mezcló con una solución etanólica (3 ml) de ácido cítrico (32 mg, 0,167 mmol). Al enfriar la solución clara a temperatura ambiente precipitó un sólido. Después de 1,5 horas, la mezcla se concentró a 2 ml, se combinó con dietil éter (20 ml) y se agitó durante 20 minutos. Después se separó por filtración un sólido incoloro, que se lavó con dietil éter (2 x 3 ml) (64 mg). Tres días después, en el filtrado a temperatura ambiente había precipitado más sólido, que se aspiró y se lavó con dietil éter (2 x 2 ml) (35 mg). Las dos fracciones se reunieron (35 mg). De este modo se obtuvo el citrato trans AMD-3<sup>trans</sup> con un rendimiento del 81% (89 mg) y con un punto de fusión de 175-185°C.

#### Ejemplo comparativo AMD-6<sup>trans</sup>

Citrato de (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro-[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (diastereoisómero trans)



25

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero trans)

30 Se disolvió cloruro de cinamoilo (1,32 g, 7,92 mmol) bajo argón en tetrahidrofurano absoluto (30 ml) y se mezcló a temperatura ambiente a lo largo de 40 minutos con la espiroamina AMN-2<sup>cis</sup> impurificada (1,0 g, 2,64 mmol, contenía aproximadamente un 10% de diastereoisómero trans AMN-2<sup>trans</sup>), disuelta en tetrahidrofurano absoluto (60 ml). Después de 1 hora de reacción, la solución de reacción turbia se mezcló con agua (20 ml) y bajo enfriamiento con hielo con lejía de sosa 1N (20 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. El tetrahidrofurano se eliminó en vacío. En este proceso precipitó un sólido, que se separó por filtración y se lavó con agua (3 x 25 ml). El producto crudo (1,16 g) se separó por cromatografía [gel de sílice 60 (200 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:1 (1,3 l), acetato de etilo (1,6 g) se separó por cromatografía [gel de sílice 60 (200 g); acetato de etilo/ciclohexano 1:1 (1,3 l), acetato de etilo (1,6 l)]. Se obtuvo la amida cis en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 40% (540 mg) y con un punto de fusión de 155-158°C. También se aisló la amida trans con un rendimiento de un 7% (93 mg) y con un punto de fusión de 151-155°C.

35

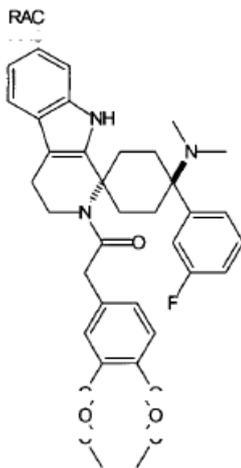
Citrato de 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (diastereoisómero trans; AMD-6<sup>trans</sup>)

5 La amida trans recién obtenida (188 mg, 0,37 mmol) se disolvió a 80°C en etanol (35 ml) y se mezcló con una solución etanólica (2 ml) de ácido cítrico (77 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, produciéndose poco a poco una cristalización. La mezcla se guardó a 5°C durante 1,5 horas. El sólido incoloro se separó por filtración y se lavó con dietil éter (3 x 3 ml) (146 mg). El filtrado se concentró, se recogió en etanol (1 ml) y se mezcló con dietil éter (20 ml). Dieciséis horas después se separó más sal incolora, que se lavó con dietil éter (2 x 2 ml) (36 mg). Las dos fracciones se reunieron, obteniéndose el citrato trans AMD-6<sup>trans</sup> con un rendimiento de un 71% (182 mg) y con un punto de fusión de 161-164°C.

10 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: (diastereoisómero trans) 22,4, 29,2, 30,7, 37,9, 41,5, 43,1, 58,5, 59,6, 72,0, 105,5, 111,3, 113,2, 113,4, 113,5, 113,8, 117,3, 118,4, 120,5, 122,8, 123,1, 126,5, 127,7, 128,6, 129,1, 129,2, 135,0, 135,6, 139,8, 140,1, 160,7, 163,1, 169,9, 171,2, 175,2

#### Ejemplo comparativo AMD-7<sup>trans</sup>

15 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(3,4-dimetoxibencil)carbonil-espiro[ciclohexano-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero trans)



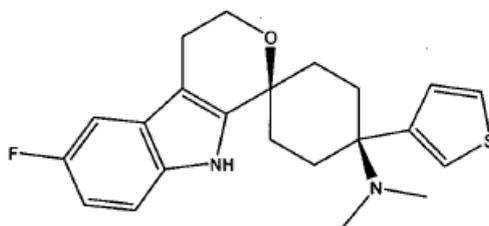
20 Se suspendió ácido 3,4-dimetoxifenilacético (1 g, 5,1 mmol, 2,2 eq.) en 25 ml de tolueno absoluto y se mezcló con cloruro de tionilo (0,84 ml, 11,6 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se calentó durante 2 horas bajo reflujo y a continuación se retiró el disolvente. El residuo se codestiló con tolueno absoluto (3 x 50 ml) y el producto crudo se disolvió en diclorometano (37 ml) y se transfirió a un recipiente para microondas. Luego se añadieron la espiroamina AMN-2<sup>trans</sup> (0,875 mg, 2,32 mmol) y base de Hünig (0,78 ml, 580 mmol, 250 eq.), el recipiente para microondas se cerró y se calentó en el microondas (Initiator Eight, firma Biotage) a 120°C durante 20 minutos. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se combinó con 17 ml de agua y 17 ml de lejía de sosa 1N. Esta mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron mediante sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/n-hexano 2:1). Se obtuvieron 0,236 g de producto AMD-7<sup>trans</sup> (18%).

Análítica HPLC/MS: R<sub>t</sub> = 5,45 min; pureza (UV 200-400 nm) > 99%; m/z = 555,8

30 **Síntesis de los ejemplos comparativos de espiroéter cis (ETER<sup>cis</sup>)**

#### Ejemplo comparativo ETER-1<sup>cis</sup>

6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-(3-tienil)-espiro[ciclohexano 1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, metanosulfonato (2:5) (diastereoisómero cis)

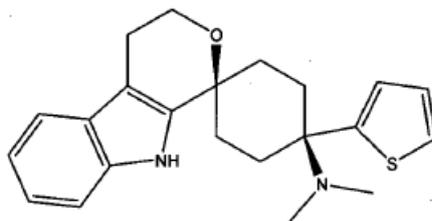


Se disolvió la cetona E-5 (446,6 mg, 2 mmol) junto con 5-fluorotriptofol (2,394,4 mg, 2 mmol) en 1,2-dicloroetano absoluto (30 ml). A continuación, la mezcla se combinó con ácido metanosulfónico (0,13 ml, 2 mmol), con lo que se produjo un cambio de color de la solución de reacción de marrón rojizo a gris oscuro. Cinco minutos después comenzó a precipitar un sólido gris claro. La carga se agitó durante 20 horas a TA. Después, el metanosulfonato del espiroéter cis se aspiró y se lavó con 1,2-dicloroetano (2 x 10 ml). El sólido gris claro se obtuvo con un rendimiento de un 76% (733 mg) y con un punto de fusión de 143-145°C (ETER-1<sup>cis</sup>). A continuación, el filtrado se mezcló con NaOH 1N (30 ml) y se agitó durante 2 horas a TA. En este proceso se precipitó el espiroéter trans en forma de un sólido incoloro que, después de filtrarlo, se obtuvo con un rendimiento de un 8% (58,5 mg).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,67 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,24 (m, 2 H) 2,44 (s, 8 H) 2,53 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,66 (t, *J* = 5,27 Hz, 2 H) 2,72 (m, 2 H) 3,95 (t, *J* = 5,28 Hz, 2 H) 6,84 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,19 (dd, *J* = 4,50 / 8,70 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 5,10 Hz, 1 H) 7,83 (m, 1 H) 8,07 (m, 1 H) 9,67 (m, 1 H) 10,80 (s, 1 H)

#### Ejemplo comparativo ETER-2<sup>cis</sup>

4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-(2-tienil)-espiro[ciclohexano 1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, metanosulfonato (1:2) (diastereoisómero cis)



La cetona E-4 (223 mg, 1 mmol) se cargó junto con triptofol (2, 161 mg, 1 mmol) en diclorometano absoluto (40 ml). A continuación se añadió ácido metanosulfónico (0,071 ml, 1,1 mmol). La carga se agitó durante 16 horas a TA, precipitando el metanosulfonato del espiroéter. El sólido gris claro (ETER-2<sup>cis</sup>) se aspiró, se lavó con diclorometano (2 x 10 ml) y se obtuvo con un rendimiento de un 25% (117 mg) y con un punto de fusión de 132°C. El filtrado se mezcló con NaOH 1N (20 ml) y se agitó durante 16 horas a TA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se reunieron, secaron y concentraron. En este proceso se obtuvo una mezcla de sustancias (274 mg), que se separó por cromatografía [gel de sílice G (20 g); acetato de etilo/metanol 8:1]. De este modo se obtuvieron el espiroéter trans con un rendimiento de un 54% (196 mg. p.f. 235-238 °C) y el espiroéter cis con un rendimiento de un 10% (38 mg).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,82 (m, 2 H) 1,98 (m, 2 H) 2,33 (m, 2 H) 2,36 (s, 6 H) 2,60 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 2,53 (m, 2 H) 2,70 (t, *J* = 5,23 Hz, 2 H) 3,96 (t, *J* = 5,23 Hz, 2 H) 6,94 (m, 1 H) 7,00 (m, 1 H) 7,21 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J* = 3,74/5,28 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J* = 7,37 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 5,32 Hz, 1 H) 9,78 (m, 1 H) 10,74 (s, 1 H)

**Aparatos y métodos para la analítica HPLC-MS:** HPLC: Waters Alliance 2795 con PDA Waters 996; MS: ZQ 2000 MassLynx Single Quadrupol MS Detector; *columna:* Waters Atlantis™ dC18, 3 μm, 2,1 x 30 mm; *temperatura de columna:* 40°C, *eluyente A:* agua depurada + 0,1% ácido fórmico; *eluyente B:* acetonitrilo (grado de gradiente) + 0,1% ácido fórmico; *gradiente* 0% B a 100% B en 8,8 minutos, 100% B durante 0,4 minutos, 100% B a 0% B en 0,01 minutos, 0% B durante 0,8 minutos; *flujo:* 1,0 ml/min; *ionización:* ES+, 25 V; *producto de reposición:* 100 ml/min 70% metanol + 0,2% ácido fórmico; *UV:* 200 - 400 nm.

#### Análisis de las propiedades farmacológicas de los ejemplos de compuestos

A) Comparación de la eficacia analgésica (como ED<sub>50</sub>, o %MPE con una dosis de ensayo determinada) en el modelo de dolor agudo (*tail-flick*, rata/ratón) y en modelos de dolor mononeuropático (Chung, rata; Bennett, rata) o en modelo de dolor polineuropático (polineuropatía STZ, rata).

5 Para describir las sorprendentes propiedades farmacológicas de los compuestos según la invención principalmente se comparan los resultados del modelo de dolor mononeuropático según Chung y el modelo de dolor agudo *tail-flick* en ratas. En este contexto se puede demostrar que los compuestos según la invención, en caso de una dosis mucho mayor que una dosis con una eficacia analgésica significativa en el modelo de Chung (por ejemplo ED<sub>50</sub><sup>n</sup>), no muestran ningún efecto antinociceptivo significativo en el modelo *tail-flick* en ratas. Los resultados de otros modelos de dolor neuropático, como el modelo de Bennett o la polineuropatía STZ en ratas, subrayan la eficacia, generalmente excelente, de los compuestos en diferentes formas de dolor neuropático.

#### *Prueba de analgesia en el ensayo tail-flick en ratas*

15 Animales de experimentación: ratas Sprague Dawley hembra (crl: CD (SD) *outbred*; criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); peso corporal: 130 - 190 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo IV, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 8 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

20 Descripción del método: La eficacia analgésica de los compuestos de ensayo se analizó en el ensayo de rayo de calor (*tail-flick* - retracción de cola) en ratas de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara (tipo tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de modo que el tiempo transcurrido desde el momento en que se encendía la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de retirada) era de 2,5 - 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de un compuesto de ensayo, los animales se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de 30 minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio previo al ensayo. La medición del dolor se llevó a cabo en general 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de ensayo o su vehículo. El efecto antinociceptivo se determinó como el aumento de la latencia de retirada de acuerdo con la siguiente fórmula: (% MPE) =  $[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$ . En la fórmula, T<sub>0</sub> es el tiempo de latencia de control antes de la administración de la sustancia, T<sub>1</sub> es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia, T<sub>2</sub> es el tiempo de exposición máximo del rayo de calor (12 s), MPE es el efecto máximo posible.

30 Para determinar la dependencia de la dosis de los compuestos de ensayo con efecto antinociceptivo, éstos se administraron en dosis crecientes de forma 3-5 logarítmica, que incluían en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima. La dosis eficaz semimáxima (ED<sub>50</sub>) con intervalos de confianza correspondientes de un 95% se determinó mediante análisis de regresión semilogarítmico en el momento del efecto máximo.

35 Evaluación estadística: Los grupos tenían normalmente un tamaño n = 10. Mediante análisis de varianza con medidas repetidas (*repeated measures* ANOVA) y un análisis post hoc según Bonferroni se comprobó la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas de los datos de %MPE entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control por vehículo. El nivel de significación se estableció en p < 0,05.

#### *Tail-flick con intensidad de rayo de calor reducida en ratas*

40 Animales de experimentación: ratas Sprague Dawley macho (criador: Janvier, Le Genest St. Isle, Francia); peso corporal: 200 - 250 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo IV, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 5 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

45 Descripción del método: La eficacia moduladora de las sustancias de ensayo se analizó en cuanto a estímulos térmicos noxicos agudos en el ensayo de rayo de calor (*tail-flick*) en ratas de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Los animales se introdujeron individualmente en compartimentos de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado de un analgesímetro (modelo 2011, Rhema Labortechnik, Hofheim, Alemania). La intensidad del rayo de calor se ajustó de modo que el tiempo transcurrido desde el momento de conexión del rayo de calor hasta la retirada repentina de la cola (latencia de retirada) era de 12 - 13 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de una sustancia según la invención se determinó dos veces, con intervalo de cinco minutos, la latencia de retirada, y el valor medio se definió como tiempo de latencia control. La medición de la latencia de retirada de la cola se llevó a cabo por primera vez 10 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de ensayo o su vehículo. Una vez atenuado el efecto antinociceptivo (después de 2-4 horas), las mediciones se realizaron en intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 6,5 horas después de la administración de la sustancia. El efecto anti- o pronociceptivo

se determinó como el aumento o la disminución, respectivamente, del tiempo de latencia de retirada de acuerdo con la siguiente fórmula:  $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$ . En la fórmula,  $T_0$  es el tiempo de latencia de control antes de la administración de la sustancia,  $T_1$  es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia,  $T_2$  es el tiempo de exposición máximo del rayo de calor (12 s), MPE es el efecto máximo posible. Para determinar la

dependencia de la dosis de los compuestos de ensayo con efecto antinociceptivo, éstos se administraron en dosis crecientes de forma 3-5 logarítmica, que incluían en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima. La dosis eficaz semimáxima ( $ED_{50}$ ) con intervalos de confianza correspondientes de un 95% se determinó mediante análisis de regresión semilogarítmico en el momento del efecto máximo.

Evaluación estadística: Los grupos tenían normalmente un tamaño  $n = 10$ . Mediante análisis de varianza con medidas repetidas (*repeated measures* ANOVA) y un análisis post hoc según Bonferroni se comprobó la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas de los datos de %MPE entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control por vehículo. El nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ .

#### *Prueba de analgesia en el ensayo tail-flick en ratones*

Animales de experimentación: ratones NMRI macho (criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); peso corporal: 20 - 25 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo III, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 6 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

Descripción del método: La eficacia analgésica del compuesto de ensayo se analizó en el ensayo de rayo de calor (*tail-flick*) en ratones de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara eléctrica (tipo tail-flick 55/12/10.fl, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal modo que el tiempo transcurrido desde el momento en que se encendía la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de retirada) era de 2,5 - 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de un compuesto de ensayo, los animales se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de 30 minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio previo al ensayo. La medición del dolor se llevó a cabo por regla general 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de ensayo o su vehículo. El efecto antinociceptivo se determinó como el aumento de la latencia de retirada de acuerdo con la siguiente fórmula:  $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$ . En la fórmula,  $T_0$  es el tiempo de latencia de control antes de la administración de la sustancia,  $T_1$  es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia,  $T_2$  es el tiempo de exposición máximo del rayo de calor (12 segundos), MPE es el efecto máximo posible. Para determinar la dependencia de la dosis de los compuestos de ensayo con efecto antinociceptivo, éstos se administraron en dosis crecientes de forma 3-5 logarítmica, que incluían en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima. La dosis eficaz semimáxima ( $ED_{50}$ ) con intervalos de confianza correspondientes de un 95% se determinó mediante análisis de regresión semilogarítmico en el momento del efecto máximo.

Evaluación estadística: Los grupos tenían normalmente un tamaño  $n = 10$ . Mediante análisis de varianza con medidas repetidas (*repeated measures* ANOVA) y un análisis post hoc según Bonferroni se comprobó la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas de los datos de %MPE entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control por vehículo. El nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ .

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

Animales de experimentación: Ratas Sprague Dawley macho (RjHan:SD *outbred*; criador: Janvier, Genest St. Isle, Francia) con un peso corporal de 140-160 g se mantuvieron en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo IV, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 8 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción. Entre la entrega de los animales y la operación e

mantuvo un descanso de una semana. Después de la operación, los animales fueron analizados varias veces a lo largo de un período de 4-5 semanas, manteniéndose un tiempo de eliminación de al menos una semana.

Descripción del modelo: Se administró una anestesia con pentobarbital (Narcoren®, 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania) y se expusieron los nervios espinales L5, L6 izquierdos retirando una parte del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo del cuerpo vertebral lumbar L5. Los nervios espinales L5 y L6 se aislaron con cuidado y se ataron con una ligadura fuerte (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura, los músculos y tejidos adyacentes se suturaron y la herida se cerró con grapas metálicas. Después de una semana de recuperación, los animales se introdujeron en jaulas con suelo de alambre para medir la alodinia mecánica. Se determinó el umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral y/o contralateral mediante un filamento electrónico de Frey (Somedic AB, Malmö, Suecia). El valor mediano de cinco estimulaciones dio como resultado un punto de datos. Los animales se analizaron 30

minutos antes de la administración de solución de la sustancia de ensayo o de vehículo y en diferentes momentos después de la misma. Los datos se determinaron como % del efecto máximo posible (% MPE) a partir de los ensayos previos de los animales individuales (= 0% EPB) y los valores de ensayo de un grupo de control simulado independiente (= 100% MPE). Alternativamente, los umbrales de retirada se muestran en gramos. Para determinar la dependencia de la dosis de los compuestos de ensayo con efecto analgésico, éstos se administraron en dosis crecientes de forma 3-5 logarítmica, que incluían en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima. La dosis eficaz semimáxima (ED<sub>50</sub>) con intervalos de confianza correspondientes de un 95% se determinó mediante análisis de regresión semilogarítmico en el momento del efecto máximo.

**Evaluación estadística:** Los grupos tenían normalmente un tamaño n = 10. Mediante análisis de varianza con medidas repetidas (*repeated measures* ANOVA) y un análisis post hoc según Bonferroni se comprobó la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas de los datos de %MPE entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control por vehículo. El nivel de significación se estableció en p < 0,05.

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

#### 15 *Modelo de Bennett: dolor mononeuropático en ratas*

**Animales de experimentación:** Ratas Sprague Dawley macho (RjHan:SD *outbred*; criador: Janvier, Genest St. Isle, Francia) con un peso corporal de 140-160 g se mantuvieron en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo IV, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 8 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción. Entre la entrega de los animales y la operación se mantuvo un descanso de una semana. Después de la operación, los animales fueron analizados varias veces a lo largo de un período de 4 semanas, manteniéndose un tiempo de eliminación de al menos una semana.

**Descripción del método:** el análisis de la eficacia en el dolor neuropático se llevó a cabo con el modelo de Bennett (*chronic constriction injury*; Bennett und Xie, 1988, *Pain* 33: 87-107). A las ratas se les practica bajo narcosis con Narcoren cuatro ligaduras sueltas del nervio ciático. Los animales desarrollan en la pata inervada con el nervio dañado una hipersensibilidad que, después de una fase de recuperación de una semana, se cuantifica a lo largo de aproximadamente cuatro semanas mediante una placa metálica enfriada a 4°C (alodinia por frío). Los animales son observados durante un período de 2 minutos sobre esta placa y se mide la cantidad de reacciones de retirada de la pata dañada.

**Evaluación y estadística:** El efecto de la sustancia se determina con referencia al valor previo antes de la administración de la sustancia a lo largo de un período de una hora en cuatro momentos (por ejemplo 15, 30, 45, 60 minutos después de la administración), y el área bajo la curva (AUC) resultante y la inhibición de la alodinia por frío en los puntos de medición individuales se expresan como el porcentaje del efecto con respecto al control por vehículo (AUC) o con respecto al valor inicial (puntos de medición individuales), respectivamente. El tamaño de los grupos es n = 10. La significación de un efecto antialodínico (p < 0,05) se determina por análisis de varianza con medidas repetidas y análisis post hoc según Bonferroni.

#### *Modelo STZ: dolor polineuropático en ratas*

**Animales de experimentación:** Ratas Sprague Dawley macho (criador: Janvier, Le Genest St. Isle, Francia); peso corporal: 140-160 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo IV, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 8 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

**Descripción del método:** Para inducir una diabetes, a las ratas Sprague Dawley macho se les inyectó estreptozocina (STZ, 75 mg/kg) vía intraperitoneal. Las ratas diabéticas presentaban un nivel de glucosa en sangre de al menos 17 mM una semana después de la inyección de STZ. A los animales de control se les inyectó una solución de vehículo. La determinación del umbral de excitación nociceptivo mecánico (en gramos) se llevó a cabo con un algesímetro en el ensayo *paw pressure* (presión de pata) según Randall & Selitto (19567). En este contexto, sobre la superficie dorsal de la pata trasera se ejerció un estímulo de presión creciente y se registró la presión que finalmente condujo a la retirada refleja de la pata o a la vocalización. Los ensayos se llevaron a cabo tres semanas después de la inducción de la diabetes. El umbral de excitación nociceptivo mecánico se midió antes de la administración de la sustancia y 15, 30, 45 y 60 minutos después de la misma en animales diabéticos y en animales de control.

**Referencias:** Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1957; 111: 409-19.

B) Comparación del intervalo de dosis analgésicamente eficaz en el modelo de dolor mononeuropático (Chung, rata) con el intervalo de dosis en el que se observan efectos secundarios típicos de los opioides.

Para describir las sorprendentes propiedades farmacológicas de los compuestos según la invención, en primer lugar se comparan entre sí los resultados del modelo de Chung en ratas (como ejemplo de la eficacia analgésica contra dolor neuropático) y el modelo de gasometría sanguínea en ratas (como ejemplo de depresión respiratoria como un efecto secundario típico de los opioides muy importante pero fácilmente cuantificable). En este contexto se puede demostrar que los compuestos según la invención, en una dosis varias veces superior a una dosis eficaz analgésicamente significativa en el modelo de Chung (por ejemplo  $ED_{50}^n$ ), no provocan ninguna depresión respiratoria significativa en ratas. Los resultados de otros modelos de efectos secundarios típicos de los opioides, como parámetros circulatorios en conejos, paso de carbón gastrointestinal en ratones, test RotaRod en ratones, test Jumping en ratones y preferencia de espacio condicionada en ratas, subrayan los efectos secundarios típicos de los opioides, generalmente inexistentes o muy ligeros, de los compuestos según la invención.

*Gasometría sanguínea: método para la medición de  $pCO_2$  y  $pO_2$  arterial en ratas*

El efecto depresor respiratorio de sustancias de ensayo se investiga después de administración i.v. en ratas despiertas instrumentadas. El parámetro de ensayo consiste en el cambio de la presión parcial de dióxido de carbono ( $pCO_2$ ) y la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) en la sangre arterial después de la administración de la sustancia.

Animales de experimentación: ratas Sprague Dawley macho (crl: CD (SD) *outbred*; criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); peso corporal: 250 - 275 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo II, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania), con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

Descripción del método: Al menos 6 días antes de la administración de la sustancia de ensayo, a las ratas se les implanta bajo narcosis con pentobarbital en cada caso un catéter de PP en la arteria femoral y en la vena yugular. Los catéteres se llenan de solución de heparina (4000 I.E.) y se cierran con un clavo de alambre. La administración de la sustancia de ensayo o el vehículo tiene lugar a través del catéter venoso. Antes de la administración de la sustancia o el vehículo y en momentos definidos después de la administración de la sustancia o el vehículo se abre en cada caso el catéter arterial y se lava con aproximadamente 500  $\mu$ l de solución de heparina. Después se extraen aproximadamente 100  $\mu$ l de sangre del catéter y se recogen mediante un capilar de vidrio heparinizado. El catéter se lava otra vez con solución de heparina y se cierra de nuevo. La sangre arterial se mide inmediatamente con ayuda de un aparato de gasometría sanguínea (ABL 5, Radiometer GmbH, Willich, Alemania). Después de un tiempo de eliminación mínimo de una semana, los animales pueden volver al ensayo.

Evaluación del ensayo y estadística: El aparato de gasometría sanguínea suministra automáticamente los valores de  $pCO_2$  y  $pO_2$  de la sangre en mmHg. Los efectos de la sustancia en la presión parcial se calculan como variaciones porcentuales con respecto a los valores previos sin sustancia o vehículo. Para la evaluación estadística se comparan los valores de medición después de la administración de la sustancia y los valores de medición en el mismo tiempo después de la administración de vehículo mediante análisis de varianza de un factor (*one-way ANOVA*) y un análisis post hoc según Dunnett. El nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, los grupos tienen un tamaño  $n = 6$ .

*Parámetros cardiovasculares: método de medición de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en conejos despiertos*

El efecto de las sustancias de ensayo en el sistema circulatorio cardíaco se investiga después de administración i.v. en conejos despiertos sometidos a telemetría. Los parámetros de ensayo son la variación de la secuencia cardíaca y la presión sanguínea arterial después de la administración de la sustancia.

Animales de experimentación: conejos hembra (New Zealand Whites; criador: Charles River, Kisslegg, Alemania); peso corporal: aproximadamente 3-5,5 kg; los animales se mantienen en jaulas especiales para conejos (B x T x H = 885 x 775 x 600 mm; Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) de forma individual con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

Preparación del ensayo: Al menos 21 días antes del comienzo de los experimentos, a los animales se les implanta bajo anestesia general (Isoflurane 2-3%) una unidad de telemetría (TL11M2-D70-PCT de la firma DSI, St. Paul, Minnesota, EEUU) para medir la presión sanguínea y electrocardiograma (ECG). El catéter de presión de la unidad de telemetría se introduce en la arteria femoral y los dos electrodos de biopotencial se fijan de forma subcutánea en la zona del esternón o en la zona de la pared torácica izquierda superior. La unidad emisora se cose en un bolsillo de la piel en la zona del costado izquierdo de los animales. La recepción de las señales de telemetría se lleva a cabo a través de receptores de tipo RMC-1 (firma DSI). Para el registro, almacenamiento y procesamiento de datos se utiliza el paquete de *software* Po-Ne-Mah (firma DSI).

5 Desarrollo del ensayo: La administración de la sustancia o el vehículo tiene lugar a través de un catéter venoso (vena auricular). Antes de la administración de la sustancia o el vehículo y en momentos definidos después de la administración de la sustancia o el vehículo, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea arterial (valor sistólico, diastólico y medio) se determinan directamente mediante el sistema de telemetría calibrado y se almacenan electrónicamente. Después de un tiempo de eliminación mínimo de una semana, los animales pueden volver al ensayo.

10 Evaluación del ensayo y estadística: A partir de los valores de medición de la presión sanguínea (en mmHg) y la frecuencia cardíaca (en pulsaciones por minuto) en los momentos definidos se calculan en cada caso los valores medios de 10 latidos cardíacos sucesivos. Los efectos de la sustancia en los parámetros de ensayo se calculan como las variaciones porcentuales con respecto a los valores previos sin sustancia o vehículo. Para la evaluación estadística se comparan los valores de medición después de la administración de la sustancia y los valores de medición en el mismo tiempo después de la administración de vehículo mediante análisis de varianza de un factor (*one-way ANOVA*) y un análisis post hoc según Dunnett. El nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, los grupos tienen un tamaño  $n = 6$ .

15 *Análisis de paso de carbón: método para la medición de la velocidad de tránsito gastrointestinal en ratones*

Animales de experimentación: ratones NMRI macho (criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); peso corporal: 30 - 35 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo IV, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 18 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

20 Descripción del ensayo: Antes del ensayo, los animales se mantienen en ayunas durante 20 - 24 horas en jaulas de tela metálica. Como sustancia marcadora del recorrido de paso intestinal, a los animales se les administra por vía oral una suspensión de carbón activo (10% carbón activo en solución CMC al 0,5%; volumen de aplicación: 0,1 ml/10 g de peso corporal). Después se administra vía intravenosa la sustancia de ensayo correspondiente o una solución de vehículo. Dos horas después de la administración de la suspensión de carbón activo, los animales son sacrificados mediante gaseado con CO<sub>2</sub>. A continuación se extirpa el tracto intestinal desde el estómago hasta el intestino ciego y se extiende sobre una placa de vidrio humedecida con una solución de NaCl al 0,9%. Después se mide directamente la distancia entre el píloro y el intestino ciego y el recorrido de paso de la suspensión de carbón (punto más alejado).

30 Evaluación del ensayo: Para determinar la inhibición relativa del tránsito gastrointestinal se calcula el cociente recorrido de paso de la suspensión de carbón (en cm)/distancia píloro - intestino ciego (en cm). El resultado se indica en % de inhibición. Para la evaluación estadística se comparan los valores de medición después de la administración de la sustancia y los valores de medición en el mismo tiempo después de la administración de vehículo mediante análisis de varianza de un factor (*one-way ANOVA*) y un análisis post hoc según Dunnett. El nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, los grupos tienen un tamaño  $n = 10$ .

35 *Test Rota-Rod: Método de análisis de la coordinación motora en ratones*

Animales de experimentación: ratones CD-1 macho (criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); peso corporal: 18 - 25 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo IV, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 18 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

40 Descripción del método: En cuanto a la descripción del método, véase: Kuribara H., Higuchi Y., Tadokoro S. (1977), Effects of central depressants on Rota-Rod and traction performance in mice. Japan. J. Pharmacol. 27, 117-126.

45 Evaluación estadística: Para la evaluación estadística se comparan los valores de medición después de la administración de la sustancia y los valores de medición en el mismo tiempo después de la administración de vehículo mediante análisis de varianza de un factor (*one-way ANOVA*) y un análisis post hoc según Dunnett. El nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, los grupos tienen un tamaño  $n = 10$ .

*Test Jumping: método para el análisis del potencial de dependencia física en ratones*

50 Animales de experimentación: ratones NMRI macho (criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); peso corporal: 20 - 24 g; los animales se mantienen en jaulas estándar (jaulas de policarbonato de tipo III, firma Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) ocupadas con un máximo de 6 animales en cada caso, con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h con comida y agua corriente a discreción.

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

- 9:00 y 11:00. Las 3 primeras administraciones se realizan en dosis crecientes (esquema de dosificación) y después se continúa con la dosis de la tercera administración. La abstinencia se precipita con naloxona 30 mg/kg (i.p.) 2 horas después de la última administración de sustancia. Inmediatamente después, los animales se introducen individualmente en cajas de observación transparentes (altura 40 cm, diámetro 15 cm) y las reacciones de salto se cuentan a lo largo de 15 minutos en períodos de 5 minutos en cada caso. También se administra morfina en una dosis como comparación/patrón. La cuantificación de la abstinencia tiene lugar a través de 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". Además se calcula la frecuencia media de salto en el grupo.
- 5
- 10 Evaluación estadística: la evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis correspondientes y los grupos de control por vehículo tiene lugar preferentemente mediante el test exacto de Fisher para el parámetro "% de animales positivos", y mediante el test de Kruskal-Wallis para el parámetro "frecuencia de salto", preferiblemente tal como se describe en la parte experimental. El nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, los grupos tienen un tamaño  $n = 12$ .
- 15 Referencia: Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971

*Preferencia de espacio condicionada: método de análisis de la posible inducción de una dependencia psíquica/adicción en ratas*

- 20 Descripción del método: para el análisis de la preferencia de espacio véase: Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. y Friderichs, F. (2002) Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol. Neuroscience Letters 329, 25-28.

Evaluación estadística: La evaluación de los resultados experimentales en lo que respecta a diferencias estadísticamente significativas en la preferencia de los animales por el principio activo o el vehículo tiene lugar preferentemente mediante el test t apareado. En este contexto, el nivel de significación se establece en  $p < 0,05$ . Normalmente, el tamaño de los grupos es  $n = 8$ .

- 25 **Tabla 1a:** resumen de los datos farmacológicos en relación con el ejemplo AMD-6<sup>cis</sup>

Sistema de ensayo	Parámetro de medición	Resultado <sup>1</sup>	Factor de distancia <sup>2</sup>
Unión receptor ORL1	Afinidad de unión	Ki= 0,030 µM	---
Unión receptor µ-opioide	Afinidad de unión	Ki= 0,138 µM	---
Chung, rata	Inhibición del dolor neuropático en caso de mononeuropatía (separación de efecto antialodínico y antinociceptivo)	ED <sub>50</sub> = 9 µg/kg i.v.; hasta la dosis de ensayo más alta (21,5 µg/kg i.v.): sin efecto antinociceptivo en tejido sano.	---
Bennet, rata	Inhibición del dolor neuropático en caso de mononeuropatía	ED <sub>50</sub> = 7 µg/kg i.v.	---
STZ, rata	Inhibición del dolor neuropático en caso de polineuropatía diabética	ED <sub>50</sub> = aprox. 1 µg/kg i.v.; hasta la dosis de ensayo más alta (10 µg/kg i.v.): sin efecto antinociceptivo en animales de control no neuropáticos	---
Tail-flick, rata	Inhibición de dolor agudo (dolor nociceptivo)	NOEL: 1 mg/kg i.v. o 4,64 mg/kg i.v. en caso de intensidad reducida del rayo de calor	220 - 1000x
Gasometría sanguínea, rata	Depresión respiratoria medida como aumento de pCO <sub>2</sub> arterial y disminución de pO <sub>2</sub> arterial	NOEL: 1 mg/kg i.v.	220x
Circulación cardíaca, conejo	Presión sanguínea arterial y frecuencia cardíaca	NOEL: 1 mg/kg i.v.	220x
Paso de carbón, ratón	Tránsito gastrointestinal	NOEL: 3 mg/kg i.v.	660x
Test RotaRod, ratón	Coordinación motora	NOEL: ≥ 10 mg/kg i.v.	> 2200x

Sistema de ensayo	Parámetro de medición	Resultado <sup>1</sup>	Factor de distancia <sup>2</sup>
Test Jumping, ratón	Dependencia física / sínt. abstinencia	NOEL: 10 mg/kg i.p.	2200x
Preferencia de espacio, rata	Dependencia psíquica	NOEL: ≥ 13,8 mg/kg i.p.	> 3000x

<sup>1</sup>) NOEL (= *No Observed Effect Level*) designa la dosis superior sin resultados (es decir, dosis sin efecto significativo)  
<sup>2</sup>) Los factores de distancia se calcularon como el cociente entre NOEL y un ED<sub>50</sub><sup>n</sup> medio de los modelos de neuropatía (en este caso: 4,5 µg/kg)

**Tabla 1b:** resumen de los datos farmacológicos en relación con el ejemplo AMD-7<sup>ciis</sup> (ejemplo comparativo)

Sistema de ensayo	Parámetro de medición	Resultado <sup>1</sup>	Factor de distancia <sup>2</sup>
Unión receptor ORL1	Afinidad de unión	Ki= 0,070 µM	---
Unión receptor µ-opioide	Afinidad de unión	Ki= 0,450 µM	---
Chung, rata	Inhibición del dolor neuropático en caso de mononeuropatía (separación de efecto antialodínico y antinociceptivo)	ED <sub>50</sub> = 88 µg/kg i.v.; sin efecto antinociceptivo en tejido sano. (Dosis de ensayo: 100 µg/kg i.v.)	---
STZ, rata	Inhibición del dolor neuropático en caso de polineuropatía diabética	68% MPE con 100 µg/kg i.p.; sin efecto antinociceptivo en animales de control no neuropáticos	---
<i>Tail-flick</i> , rata	Inhibición de dolor agudo (dolor nociceptivo)	NOEL: ≥ 10 mg/kg i.v.	> 110x
Gasometría sanguínea, rata	Depresión respiratoria medida como aumento de pCO <sub>2</sub> arterial y disminución de pO <sub>2</sub> arterial	NOEL: 1 mg/kg i.v.	11x
Circulación cardíaca, conejo	Presión sanguínea arterial y frecuencia cardíaca	NOEL: ≥ 3 mg/kg i.v.	> 34x
Paso de carbón, ratón	Tránsito gastrointestinal	NOEL: 1 mg/kg i.v.	11x
Test RotaRod, ratón	Coordinación motora	NOEL: ≥ 10 mg/kg i.v.	110x
Test Jumping, ratón	Dependencia física / síntomas de abstinencia	NOEL: ≥ 10 mg/kg i.p.	>110x
Preferencia de espacio, rata	Dependencia psíquica	NOEL: ≥ 20 mg/kg i.p.	> 220x

<sup>1</sup>) MPE (= *Maximum Possible Effect*) designa la magnitud del efecto máximo posible; NOEL (= *No Observed Effect Level*) designa la dosis superior sin resultados (es decir, dosis sin efecto significativo)  
<sup>2</sup>) Los factores de distancia se calcularon como el cociente entre NOEL y un ED<sub>50</sub><sup>n</sup> medio de los modelos de neuropatía (en este caso: 88 µg/kg)

- 5 **Conclusión:** Para ilustrar las sorprendentes propiedades farmacológicas de los compuestos según la invención se eligió el ejemplo **AMD-6<sup>ciis</sup>**. Se trata de un ligando de receptor ORL-1 y µ-opioide de alta afinidad con una relación entre la afinidad de receptor ORL-1 y la afinidad de receptor µ-opioide de aproximadamente 5 o aproximadamente 6. El ejemplo **AMD-6<sup>ciis</sup>** y el compuesto **AMD-7<sup>ciis</sup>** demuestran que los compuestos según la invención presentan una altísima eficacia contra el dolor neuropático (en este caso: ED<sub>50</sub><sup>n</sup> entre 1 y 10 µg/kg i.v. u 88 µg/kg i.v.). En cambio, en el modelo de dolor agudo no se observa ningún efecto antinociceptivo significativo, incluso en caso de dosis de 100 a 1.000 veces más altas que las dosis eficaces en el modelo de neuropatía. Del mismo modo, en modelos animales para investigar los efectos secundarios tampoco se observa ningún efecto secundario significativo típico de los opioides (como depresión respiratoria, reducción de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, estreñimiento,
- 10

efectos en el sistema nervioso central, dependencia física, dependencia psíquica/adicción) con dosis de 11 a más de 3.000 veces más altas.

**Tabla 2:** Sinopsis de características farmacológicas o farmacocinéticas seleccionadas de otros ejemplos

Compuesto	Ki (ORL <sub>1</sub> ) [µM]	Ki (µ) [µM]	Chung, rata ED <sub>50</sub> µg/kg i.v.	Tail-flick, rata NOEL <sup>2</sup> = 1000 µg/kg i.v.	Gasometría sanguínea, rata NOEL = 1000 µg/kg i.v.	Paso de carbón, ratón NOEL = 3000 µg/kg i.v.	RotaRod, ratón NOEL: ≥ 10000 µg/kg i.v.	t <sub>1/2</sub> , rata, 100 µg/kg, i.v. // duración farmacodinámica del efecto (dosis)
<b>AMD-6<sup>cis</sup></b>	0,030	0,138	ED <sub>50</sub> = 9 µg/kg i.v.	NOEL <sup>2</sup> = 1000 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.	NOEL = 3000 µg/kg i.v.	NOEL: ≥ 10000 µg/kg i.v.	8 h // » 5 h (10 µg/kg i.v.)
<b>AMD-1<sup>cis</sup></b>	0,018	0,032	18% MPE con 100 µg/kg i.v.	NOEL > 100 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.	No realizado	No realizado	no determinado // no determinado
<b>AMD-2<sup>cis</sup>*</b>	0,017	0,05	35% MPE con 100 µg/kg i.v.	NOEL > 1000 µg/kg i.v.	No realizado	NOEL = 4600 µg/kg i.v.	No realizado	no determinado // aprox. 3 h (100 µg/kg i.v.)
<b>AMD-3<sup>cis</sup>*</b>	0,016	0,059	42% MPE con 100 µg/kg i.v.	NOEL > 1000 µg/kg i.v.	No realizado	NOEL = 3000 µg/kg i.v.	NOEL: ≥ 10000 µg/kg i.v.	no determinado // aprox. 3 h (100 µg/kg i.v.)
<b>AMD-4<sup>cis</sup>*</b>	0,003	0,009	20% MPE con 100 µg/kg i.v.	NOEL > 100 µg/kg i.v.	NOEL = 300 µg/kg i.v.	No realizado	No realizado	no determinado // 1 - 3 h (100 µg/kg i.v.)
<b>AMD-7<sup>cis</sup>*</b>	0,070	0,450	ED <sub>50</sub> = 9 µg/kg i.v.	NOEL ≥ 10000 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.	NOEL = 10000 µg/kg i.v.	3 h // aprox. 3 h (100 µg/kg i.v.)

<sup>1)</sup> Relación de afinidad ORL1/µ definida como 1/[K<sub>i(ORL1)</sub>/K<sub>i(µ)</sub>]

<sup>2)</sup> NOEL (= No Observed Effect Level) designa la dosis superior sin resultados (es decir, dosis sin efecto significativo)

\*) Compuestos comparativos

**Conclusión:** Los compuestos según la invención muestran una excelente eficacia contra el dolor neuropático. En cambio, en el modelo de dolor agudo sorprendentemente no se observa un efecto antinociceptivo significativo, incluso en caso de dosis de 10 a más de 100 veces más altas que las dosis eficaces en el modelo de neuropatía. Del mismo modo, en modelos animales de efectos secundarios (por ejemplo gasometría sanguínea, paso gastrointestinal de carbón y test RotaRod) tampoco se observa un efecto secundario significativo típico de los opioides con dosis de 10 a más de 300 veces más altas.

**Tabla 3:** Comparación de espiroamina cis y trans

Compuesto	Ki (ORL <sub>1</sub> ) [μM]	Ki (μ) [μM]	Chung, rata	Tail-flick, rata	Gasometría sanguínea, rata
AMD-6 <sup>cis</sup>	0,030	0,138	ED <sub>50</sub> = 9 μg/kg i.v.	NOEL <sup>2</sup> = 1000 μg/kg i.v.	NOEL = 1000 μg/kg i.v.
AMD-6 <sup>trans*</sup>	0,002	0,008	NOEL ≥ 100 μg/kg i.v.	ED <sub>50</sub> = 640 μg/kg i.v.	NOEL = 300 μg/kg i.v.
AMD-7 <sup>cis*</sup>	0,070	0,450	ED <sub>50</sub> = 88 μg/kg i.v.	NOEL <sup>2</sup> ≥ 10000 μg/kg i.v.	NOEL = 1000 μg/kg i.v.
AMD-7 <sup>trans*</sup>	0,001	0,001	No realizado	54% MPE con 31,6 μg/kg i.v.	No realizado
AMD-2 <sup>cis*</sup>	0,012	0,031	ED <sub>50</sub> = 895 μg/kg i.v.	NOEL = 1000 μg/kg	No realizado
AMD-2 <sup>trans*</sup>	0,0004	0,0005	27% MPE con 30 μg/kg i.v.	60% MPE con 100 μg/kg i.v.	No realizado

<sup>1)</sup> Relación de afinidad ORL<sub>1</sub>/μ definida como 1/[K<sub>i(ORL1)</sub>/K<sub>i(μ)</sub>]  
<sup>2)</sup> NOEL (= No Observed Effect Level) designa la dosis superior sin resultados (es decir, dosis sin efecto significativo); \*) Compuestos comparativos

**Conclusión:** Sorprendentemente, únicamente las espiroaminas cis según la invención (en este caso el ejemplo AMD-6<sup>cis</sup> y el compuesto AMD-2<sup>cis</sup>) presentan una buena eficacia contra el dolor neuropático y al mismo tiempo no presentan efecto antinociceptivo en el dolor agudo. Del mismo modo, en los modelos animales de efectos secundarios (como ejemplo en este caso gasometría sanguínea) tampoco se observa un efecto secundario significativo típico de los opioides con dosis varias veces mayores. En cambio, las espiroaminas trans correspondientes (en este caso el ejemplo comparativo AMD-6<sup>trans</sup> y el ejemplo comparativo AMD-2<sup>trans</sup>) no muestran ninguna distancia entre las dosis eficaces contra el dolor neuropático y las dosis eficaces contra el dolor agudo. Tampoco se observa ninguna distancia en cuando a las dosis en las que aparecen efectos secundarios típicos de los opioides (como ejemplo en este caso gasometría sanguínea). En este contexto, AMD-5<sup>cis</sup> y AMD-6<sup>cis</sup> presentan en la comparación completa las mayores distancias con el mayor efecto analgésico posible.

**Tabla 4:** Comparación de espiroaminas cis y espiroéteres cis (compuestos comparativos)

Compuesto	Ki (ORL <sub>1</sub> ) [μM]	Ki (μ) [μM]	Chung, rata	Tail-flick, rata o ratón*
AMD-2 <sup>cis</sup>	0,012	0,031	ED <sub>50</sub> = 895 μg/kg i.v.	NOEL <sup>2</sup> = 1000 μg/kg i.v.
Éter-2 <sup>cis</sup>	0,031	0,092	17% MPE con 100 μg/kg i.v.	78% MPE con 1000 μg/kg i.v. *
Éter-1 <sup>cis</sup>	0,06	0,12	28% MPE con 100 μg/kg i.v.	33% MPE con 1000 μg/kg i.v.

<sup>1)</sup> Relación de afinidad ORL<sub>1</sub>/μ definida como 1/[K<sub>i(ORL1)</sub>/K<sub>i(μ)</sub>]  
<sup>2)</sup> NOEL (= No Observed Effect Level) designa la dosis superior sin resultados (es decir, dosis sin efecto significativo)

**Conclusión:** Sorprendentemente, únicamente las espiroaminas cis, como los compuestos según la invención (en este caso el ejemplo comparativo AMD-2<sup>cis</sup>) presentan una buena eficacia contra el dolor neuropático y al mismo tiempo no presentan efecto antinociceptivo en el dolor agudo. Del mismo modo, en los modelos animales de efectos secundarios (como ejemplo en este caso gasometría sanguínea) tampoco se observa un efecto secundario significativo típico de los opioides con dosis varias veces mayores. En cambio, el espiroéter cis (en este caso el ejemplo comparativo éter-2<sup>cis</sup> y el ejemplo comparativo éter-1<sup>cis</sup>) no muestran ninguna distancia clara entre las dosis eficaces contra el dolor neuropático y las dosis eficaces contra el dolor agudo.

**Tabla 5:** Comparación de **AMD-5<sup>cis</sup>** (base libre) y **AMD-6<sup>cis</sup>** (sal de citrato)

Compuesto	Ki (ORL <sub>1</sub> ) [μM]	Ki (μ) [μM]	Chung, rata	Tail-flick, rata
<b>AMD-5<sup>cis</sup></b>	0,030	0,138	$ED_{50} = 17$ μg/kg i.v.	NOEL <sup>2</sup> = 30000 μg/kg i.v.
<b>AMD-6<sup>cis</sup></b>	0,020	0,117	$ED_{50} = 9$ μg/kg i.v.	NOEL > 10000 μg/kg i.v.
<sup>1)</sup> Relación de afinidad ORL <sub>1</sub> /μ definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]$ <sup>2)</sup> NOEL (= <i>No Observed Effect Level</i> ) designa la dosis superior sin resultados (es decir, dosis sin efecto significativo)				

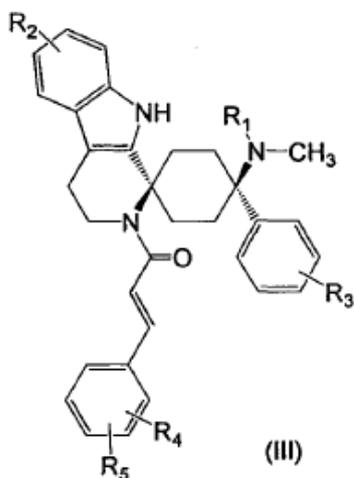
**Conclusión:** La comparación de **AMD-5<sup>cis</sup>** (base libre) y **AMD-6<sup>cis</sup>** (sal de citrato) no dio como resultado ninguna diferencia relevante en las propiedades farmacológicas de la base y la sal.

**Tabla 6:** Comparación de las afinidades con respecto a receptores individuales

	ORL1		μ-opioide		k-opioide		d-opioide		Dolor, rata	
	Ki *	EC <sub>50</sub> **	Ki	EC <sub>50</sub>	Ki	EC <sub>50</sub>	Ki	EC <sub>50</sub>	Agudo (tail flick)	Neuropático (SNL [Chung])
<b>AMD-3<sup>cis</sup></b>	16	102 / 92%	59	1112/82%	160	874 / 42%	6,7	41 / 92%	ED <sub>50</sub> rata [μg/kg] %MPE (@μg/kg) 0% (1000) 73% (10000)	106
<b>AMD-3<sup>trans</sup></b>	14	16 / 81%	12	13 / 66%	49	- / 55 %	8	- / 87%	0% (1000)	20% (100)
<b>AMD-5<sup>cis</sup></b>	30	76 / 106%	138	300 / 63%	768	1035 / 30%	38	463 / 78%	0% (1000) 58% (1000)	9,2
<b>AMD-6<sup>trans</sup></b>	3	47 / 104%	8	79 / 97%	19	59 / 88%	6	19 / 126%	640	400
<b>AMD-7<sup>cis</sup></b>	70	50 / 90%	450	49 / 94%	542	1170 / 85%	791	2684 / 106%	0% (10000)	88
<b>AMD-7<sup>trans</sup></b>	1	16 / 90%	1	3 / 88%	4	29 / 64%	1	5 / 82%	54% (31,6)	no realizado
	* Ensayo radio-binding - Ki en nM									
	** Ensayo GTPgammaS - EC50 en nM y eficacia relativa en %									
Ki [nM]										
EC <sub>50</sub> [% ef.]										
§) Ejemplo comparativo										

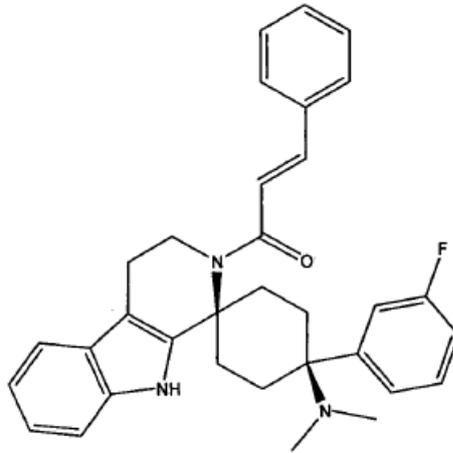
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (III),



donde

- 5
- R<sub>1</sub> es -H o CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>2</sub> es -H o -halógeno;  
 R<sub>3</sub> es -H o -halógeno;  
 R<sub>4</sub> es -H, -halógeno u -O-alquilo(C<sub>1-3</sub>); y  
 R<sub>5</sub> es -H, -halógeno u -O-alquilo(C<sub>1-3</sub>);
- 10 en forma de bases libres o de sales fisiológicamente tolerables.
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sub>2</sub> es -H y/o R<sub>3</sub> es -F.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son ambos -H o ambos -OCH<sub>3</sub>.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado de entre el grupo consistente en los compuestos seleccionados entre el grupo formado por
- 15
- (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
  - (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro [ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
  - (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-6'-fluor-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
  - (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-6'-fluor-4-fenil-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
  - (E)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 20
- 25 en forma de bases libres o de sales fisiológicamente tolerables.
5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 de estructura



en forma de base libre o de sal fisiológicamente tolerable.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento.
- 5 7. Composición farmacéutica que contiene un vehículo fisiológicamente tolerable y un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5.
8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque
  - es sólida, líquida o pastosa; y/o
  - contiene el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 en una cantidad del 0,001 al 99% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 10 9. Forma farmacéutica que contiene la composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8.
10. Forma farmacéutica según la reivindicación 9, que está confeccionada para ser administrada una vez al día como máximo.
11. Forma farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, que está confeccionada para la administración sistémica.
12. Forma farmacéutica según la reivindicación 11, que está confeccionada para la administración oral.
- 15 13. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, que contiene el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 en una dosis entre 1,0  $\mu\text{g}$  y 10 mg, con respecto al peso molecular de la base libre.
14. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de dolor neuropático y/o crónico.
15. Compuesto según la reivindicación 14, caracterizado porque su uso es de una vez al día como máximo.