

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 185**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/10** (2006.01)  
**C07D 495/10** (2006.01)  
**C07D 493/10** (2006.01)  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2003** E 10005484 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** EP 2233487

54 Título: **Derivados de ciclohexano espirocíclicos**

30 Prioridad:

**11.11.2002 DE 10252667**

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

**21.10.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HINZE, CLAUDIA, DR.;**  
**AULENBACHER, OTTO;**  
**SUNDERMANN, BERND, DR.;**  
**OBEBÖRSCH, STEFAN, DR.;**  
**FRIDERICH, ELMAR, DR.;**  
**ENGLBERGER, WERNER, DR.;**  
**KÖGEL, BABETTE-YVONNE, DR.;**  
**LINZ, KLAUS, DR.;**  
**SCHICK, HANS, DR.;**  
**SONNENSCHIN, HELMUT, DR.;**  
**HENKEL, BIRGITTA, DR.;**  
**ROSE, VALERIE SARAH, DR. y**  
**LIPKIN, MICHAEL JONATHAN, DR.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 587 185 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

**Derivados de ciclohexano espirocíclicos**

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

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

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

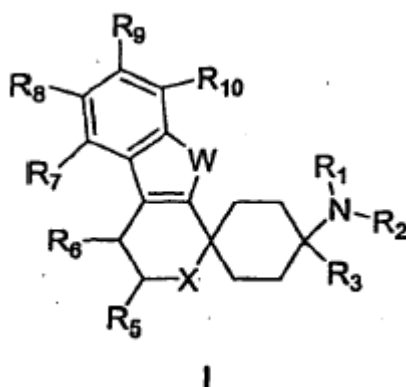
20 Por otra parte, en diferentes modelos animales también se ha podido demostrar un efecto antinociceptivo de la nociceptina, en especial después de una administración intratecal. La nociceptina tiene un efecto antinociceptivo en diferentes modelos de dolor, por ejemplo de referencia en el ensayo *Tail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

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

40 Las posibilidades de utilización de los compuestos que se unen al receptor ORL1 y lo activan o inhiben son, por ello, variadas. Junto a éstos, los receptores opioides, tales como el receptor  $\mu$ , pero también los otros subtipos de estos receptores opioides, es decir,  $\delta$  y  $\kappa$ , desempeñan igualmente un papel importante precisamente en el campo de la terapia del dolor, pero también en otras de las indicaciones arriba mencionadas. Por consiguiente, resulta favorable que el compuesto también tenga efecto sobre estos receptores opioides.

Un objetivo de la presente invención consistía en proporcionar principios activos que actuaran sobre el sistema nociceptina/receptor ORL1 y, en consecuencia, que fueran adecuados para medicamentos, en particular para el tratamiento de las diferentes enfermedades relacionadas con este sistema de acuerdo con el estado actual de la técnica, o para utilizarlos en las indicaciones mencionadas en éste.

50 Por consiguiente, un objeto de la invención son derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I,



donde

5  $R^1$  y  $R^2$  representan, independientemente entre sí, H, CHO, alquilo(C<sub>1-5</sub>) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o los grupos  $R^1$  y  $R^2$  representan juntos CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>; siendo R<sup>11</sup> igual a H o alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido;

10  $R^3$  representa alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

W representa NR<sup>4</sup>, O o S; y R<sup>4</sup> es igual a H, alquilo(C<sub>1-5</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido;

15  $R^5$  representa (hetero)cicloalquilo, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o heteroarilo o (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>) en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

20  $R^6$  representa H; F, Cl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>, CN, COOR<sup>13</sup>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; alquilo(C<sub>1-5</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

25  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>13</sup>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; alquilo(C<sub>1-5</sub>), (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;

30 siendo R<sup>13</sup> igual a H, alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; o (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  significan, independientemente entre sí, H, alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  forman juntos CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>,

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

X representa O, S, SO o SO<sub>2</sub>;

en forma de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

En la unión de los diferentes grupos, por ejemplo de referencia  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , y también en la unión de los grupos con sus sustituyentes, por ejemplo de referencia  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$  o  $COOR^{13}$ , un sustituyente, por ejemplo de referencia  $R^{13}$ , puede adoptar diferentes significados para dos o más grupos dentro de una sustancia, por ejemplo de referencia  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ .

- 5 Los compuestos según la invención muestran una buena unión al receptor ORL1, pero también a otros receptores opioides.

En el sentido de esta invención, las expresiones “alquilo( $C_{1-5}$ )” y “alquilo( $C_{1-3}$ )” incluyen grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal, de 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C o 1, 2 ó 3 átomos de C, respectivamente, es decir, alcanilos( $C_{1-5}$ ), alquenos( $C_{2-5}$ ) y alquinos( $C_{2-5}$ ) o alcanilos( $C_{1-3}$ ), alquenos( $C_{2-3}$ ) y alquinos( $C_{2-3}$ ). Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-C(=CH_2)-CH_3$ ), propinilo ( $-CH-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo y pentinilo.

15 Para los fines de esta invención, la expresión “(hetero)cicloalquilo” o “(hetero)cicloalquilo( $C_{3-8}$ )” significa hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo tratarse de hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos). En relación con “(hetero)cicloalquilo”, el concepto también incluye (hetero)cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) en los que uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo de S, N u O. Ventajosamente, el (hetero)cicloalquilo( $C_{3-8}$ ) se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinona y pirrolidino.

Por el concepto  $(CH_2)_{3-6}$  se ha de entender  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  y  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ .

25 En el sentido de esta invención, la expresión “arilo” significa sistemas de anillo carbocíclicos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos, entre otros: fenilos, naftilos y fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos y tetralinilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Los grupos fenilo o naftilo son especialmente ventajosos.

30 La expresión “heteroarilo” representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene como mínimo 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo estos heteroátomos ser iguales o diferentes. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolano, benzodioxano, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirano, indazolilo, purinilo, indolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazino, fenotiazino u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del grupo heteroarilo.

40 En el sentido de esta invención, por el concepto “sustituido” en relación con “alquilo” se entiende la sustitución de uno o más grupos hidrógeno por F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ -alquilo,  $NH$ -(hetero)cicloalquilo,  $NH$ -alquilo-OH,  $N$ (alquilo) $_2$ ,  $N$ [(hetero)cicloalquilo] $_2$ ,  $N$ (alquil-OH) $_2$ ,  $NO_2$ , SH, S-alquilo, S-(hetero)cicloalquilo, S-alquil-OH; S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-(hetero)cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO,  $C(=O)$ alquilo( $C_{1-6}$ ),  $C(=S)$ alquilo( $C_{1-6}$ ),  $C(=O)$ -(hetero)cicloalquilo,  $C(=S)$ -(hetero)cicloalquilo,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo,  $C(=O)NH_2$ ,  $C(=O)NH$ -alquilo,  $C(=O)NH$ -(hetero)cicloalquilo,  $C(=O)N$ (alquilo) $_2$ ,  $C(=O)N$ [(hetero)cicloalquilo] $_2$ ,  $SO$ -alquilo,  $SO_2$ -alquilo,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_3H$ , o (hetero)cicloalquilo, debiendo entenderse por “grupos sustituidos de forma múltiple” aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo de referencia dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo de referencia tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del  $CF_3$  o  $-CH_2CF_3$ , o en lugares diferentes, como en el caso del  $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ . La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Dado el caso, un sustituyente también puede estar sustituido a su vez; por ejemplo de referencia,  $-O$ -alquilo también incluye, entre otros,  $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ .

En el sentido de esta invención, por “sustituido de forma simple o múltiple” en relación con “arilo” y “(hetero)cicloalquilo” se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo de referencia doble, triple, cuádruple o quintuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN,  $NH_2$ ,  $NH$ -alquilo,  $NH$ -(hetero)cicloalquilo,  $NH$ -alquil-OH,  $N$ (alquilo) $_2$ ,  $N$ [(hetero)cicloalquilo] $_2$ ,  $N$ (alquil-OH) $_2$ ,  $NO_2$ , SH, S-alquilo, S-(hetero)cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-(hetero)cicloalquilo, O-alquil-OH,

5 CHO, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=S)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)-(hetero)cicloalquilo, C(=S)-(hetero)cicloalquilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-(hetero)cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, C(=O)N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, S(O)-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>, =O, =S; alquilo, (hetero)cicloalquilo; en un átomo o en caso dado en átomos diferentes (pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado). La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes.

10 En el contexto de la invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo de referencia doble, triple, cuádruple o quíntuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-(hetero)cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilarilo)<sub>2</sub>, N(alquilheteroarilo)<sub>2</sub>, N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(alquil-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo, S-(hetero)cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-(hetero)cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=S)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)-(hetero)cicloalquilo, C(=S)-(hetero)cicloalquilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-(hetero)cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, C(=O)N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, S(O)-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>, =O, =S; alquilo, (hetero)cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo; donde los sustituyentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes (pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez). La sustitución múltiple puede ser con sustituyentes iguales o diferentes.

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

30 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo de referencia en el nitrógeno, como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplo de referencias de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato, citrato y hemicitrato son especialmente preferentes.

45 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato o el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplo de referencias de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxo-prolina, 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.

50 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con cationes o bases" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado), como anión, con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

55 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente compatible" se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico fisiológicamente compatible, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son

especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En una forma de realización especialmente preferente de los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, H o CH<sub>3</sub>, no siendo R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales a H al mismo tiempo.

En una forma de realización especialmente preferente de los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención

R<sup>3</sup> representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple en el anillo o no sustituido;

- 10 en particular

15 R<sup>3</sup> representa fenilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 20 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo; de forma totalmente preferente fenilo, bencilo, fenetilo, 4-fluorofenilo y 3-fluorofenilo.

También son especialmente preferentes los compuestos en los que W significa NR<sup>4</sup>; siendo R<sup>4</sup> igual a H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o fenilo, y siendo X igual a O.

- 25 En una forma de realización totalmente preferente de los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, H o CH<sub>3</sub>, en particular CH<sub>3</sub>; y R<sup>3</sup> significa fenilo.

Son compuestos de referencia aquellos del siguiente grupo:

- clorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 30 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno,  
 L-tartrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2-oxa-9-tiafluoreno,  
 triflato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2-oxa-9-tiafluoreno,  
 35 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-dioxafluoreno,  
 diclorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 clorhidrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 clorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 hemicitrato de 6-bromo-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 40 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 citrato de 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 citrato de 3,9-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 45 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran-[3,4-b]indol,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 50 citrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 citrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 diclorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,

- hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 hemicitrato de 3,6-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 citrato de 3,6-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 5 metanosulfonato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno,  
 metanosulfonato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-9-oxa-2-tiafluoreno,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo-[4,5]furo[2,3-c]piridina,  
 citrato de 6,6-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,2,3,4,4a,6,7,11c-octahidro-5-oxa-7-azabenzoc[*c*]fluoreno,  
 10 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-bromo-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol-6-ol,  
 citrato de (3*S*)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-3-metoxicarbonil-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 citrato de (3*S*)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno-3-metanol,  
 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 15 hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol,  
 metanosulfonato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,  
 citrato de 2-óxido de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno,  
 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno,
- 20 en caso dado también en forma de mezcla.

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

Además de como mínimo un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en pulverización o aerosoles. La selección de los materiales auxiliares, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo de referencia sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención de forma retardada. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, por ejemplo de referencia implantes o bombas implantadas. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

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

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

En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención en forma de diastereoisómero puro y/o enantiómero, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

55 Como se puede leer en la introducción, en la descripción del estado actual de la técnica, el receptor ORL1 ha sido identificado principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados de ciclohexano espirocíclicos

según la invención se pueden utilizar para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

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

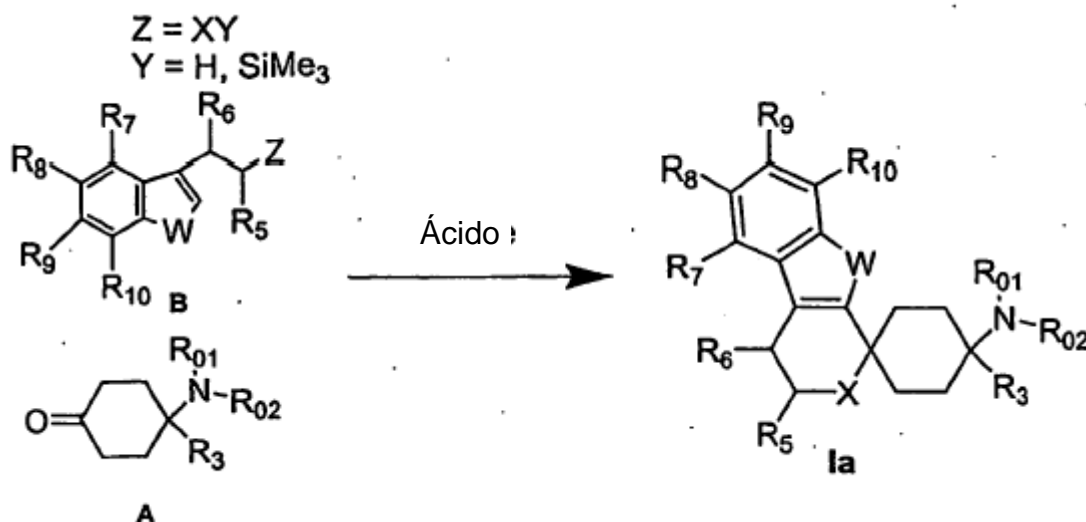
10 Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil,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

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

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

25 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los derivados de ciclohexano espirocíclicos según la invención tal como se indica en la siguiente descripción y los ejemplo de referencias de referencia. En este contexto es particularmente adecuado un procedimiento, denominado en lo sucesivo procedimiento principal, para la preparación de un derivado de ciclohexano espirocíclico según la invención que incluye los pasos indicados más abajo,

30 donde X, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado indicado para los compuestos de fórmula I según la invención, y R<sup>01</sup> y R<sup>02</sup> tienen el significado indicado para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en los compuestos de fórmula I según la invención y además pueden representar, independientemente entre sí, un grupo protector:

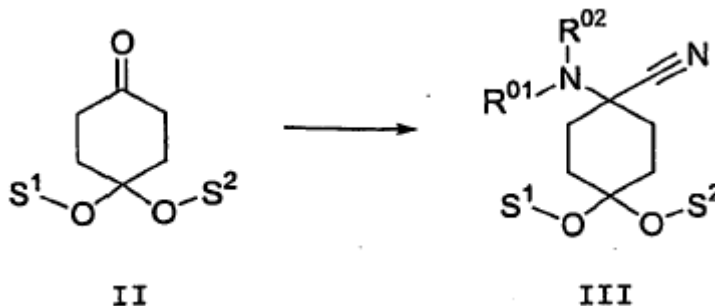


35 Para preparar los compuestos de fórmula general Ia, se someten a reacción las cetonas de fórmula general A con los compuestos heteroaromáticos de fórmula general B añadiendo ácido o sus trimetilsilil ésteres, por ejemplo de referencia trimetilsilil éster de los ácidos trifluorometanosulfónico, acético, fosfórico, metanosulfónico o trifluoroacético, en un disolvente adecuado, por ejemplo de referencia dicloroetano,



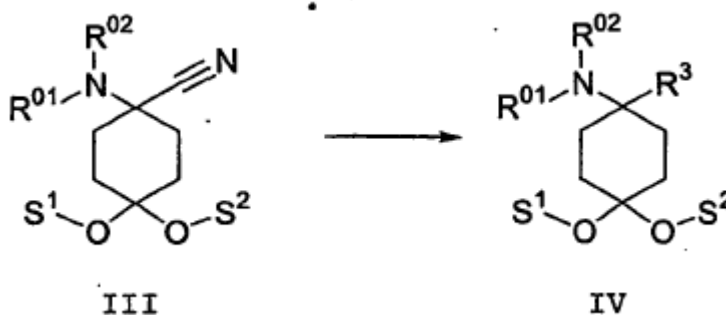
diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dietil éter o nitrometano. La preparación del producto intermedio cetónico A tiene lugar en particular de acuerdo con las siguientes instrucciones:

5 una ciclohexano-1,4-diona según la fórmula II protegida con los grupos  $S^1$  y  $S^2$ , que representan grupos protectores (por ejemplo de referencia alquilo sustituido o no sustituido, en particular  $(CH_2)_n$  con  $n = 2-4$ ), se somete a reacción, en presencia de un compuesto de fórmula  $HNR^{01}R^{02}$ , con un cianuro, preferentemente cianuro de potasio o TMSCN, para obtener un derivado 1-amino-4-oxociclohexanocarbonitrilo N-sustituido protegido según la fórmula III;



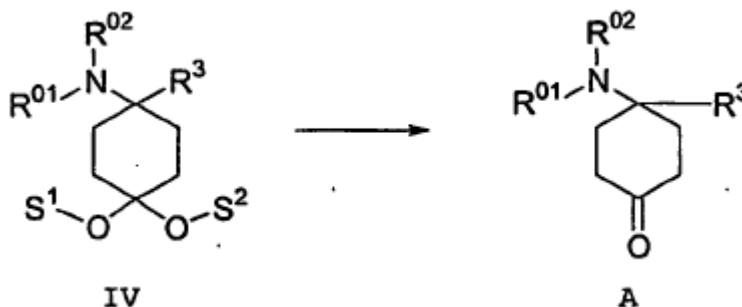
10 en caso dado a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de los compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} =$  grupo protector, al menos en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$ , al menos en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura;

15 el aminonitrilo de fórmula III se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o reactivos orgánicos con contenido en litio, de fórmula metal- $R^3$ , con lo que se forma un compuesto de fórmula IV;



20 en caso dado a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de los compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} =$  grupo protector, al menos en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02} = H$ , al menos en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona;

en el compuesto de fórmula IV se disocian los grupos protectores  $S^1$  y  $S^2$ , con lo que se forma un derivado de 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula A;



25

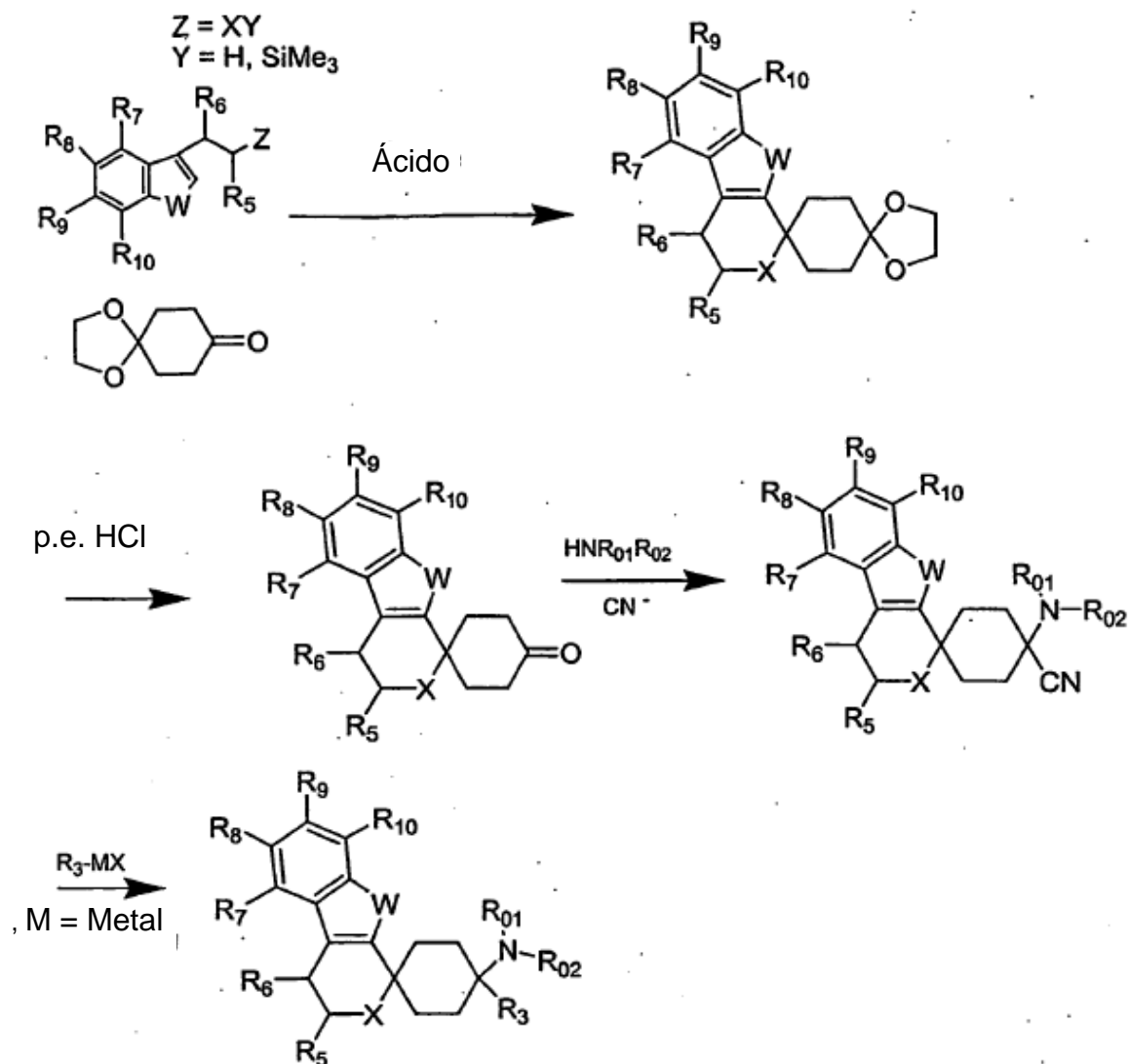
5 en caso dado a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de los compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02}$  = grupo protector, al menos en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con  $R^{01}$  y/o  $R^{02}$  = H, al menos en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfona;

teniendo X, W,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado indicado para los compuestos de fórmula I según la invención,

y

10 teniendo  $R^{01}$  y  $R^{02}$  el significado indicado para  $R^1$  y  $R^2$  en los compuestos de la fórmula I según la invención y además pueden representar, independientemente entre sí, un grupo protector.

15 Alternativamente, la preparación también puede tener lugar de acuerdo con el siguiente esquema, en el que X, W,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado indicado para los compuestos de fórmula I según la invención, y  $R^{01}$  y  $R^{02}$  tienen el significado indicado para  $R^1$  y  $R^2$  en los compuestos de fórmula I según la invención y además pueden representar, independientemente entre sí, un grupo protector.



Los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I en los que X significa SO o SO<sub>2</sub> se pueden obtener mediante la reacción de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I en los que X significa S con un agente oxidante, por ejemplo de referencia H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

- El aislamiento de los compuestos según la invención mediante cromatografía en columna con Kieselgel como fase estacionaria y acetato de etilo, metanol, etanol, mezclas de acetato de etilo y metanol o etanol, o mezclas de acetato de etilo y dietil éter como agente eluyente conduce a una separación de los diferentes diastereoisómeros de diferente polaridad. Éstos se caracterizaron en base al tiempo de propagación durante la separación como “diastereoisómero más apolar” (tiempo de propagación más corto) hasta “diastereoisómero más polar” (tiempo de propagación más largo).

#### Ejemplo de referencia

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

- 10 Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

- 15 La indicación “éter” significa dietil éter, “EE” acetato de etilo y “DCM” diclorometano. La indicación “equivalentes” significa equivalentes de cantidades de sustancia, “p.f.” punto de fusión o intervalo de fusión, “desc.” descomposición, “TA” temperatura ambiente, “abs.” absoluto (anhidro), “rac.” racémico, “conc.” concentrado, “min” minutos, “h” horas, “d” días, “% en volumen” por ciento en volumen, “% en masa” por ciento en masa y “M” es una indicación de la concentración en mol/l.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

- 20 Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo mediante placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de los agentes eluyentes para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

- 25 Los compuestos utilizados más abajo se podían obtener comercialmente o su preparación es conocida en el estado actual de la técnica o ha sido derivada del estado actual de la técnica de modo evidente para los especialistas. Las siguientes referencias son particularmente relevantes a este respecto: Jirkovsky y col., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Campaigne y col., J. Heterocycl. Chem., 2, 1965, 231-235; Efang y col., J. Med. Chem., 41, 1998, 4486 - 4491; Ellingboe y col., J. Med. Chem., 35, 1992, 1176-1183; Pearson y col., Aust. J. Chem., 44, 1991, 907-917; Yokohama y col., Chem. Pharm. Bull., 40, 1992, 2391-2398; 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.

#### Ejemplo de referencia 1: Clorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero apolar

Y

- 35 **Ejemplo de referencia 2: Clorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero polar**

Y

#### Ejemplo de referencia 3: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero apolar

Método A:

- 40 A una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,1 g, 5,07 mmol) y 3-(2-trimetilsilanoxietil)-1*H*-indol (1,4 g, 6,01 mmol) en DCM (30 ml) a -78°C bajo atmósfera de argón se añadió bajo agitación trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico a lo largo de 5 minutos. La carga se agitó durante 1 hora a -78°C. A continuación, la carga se llevó a TA a lo largo de un período de 4 horas y luego se agitó durante otras 10 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 45 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 1M (1 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente por destilación, se obtuvo un sólido amarillo que se lavó con EE. Después de recristalizar el producto crudo residual a partir de tolueno, se aisló el isómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol con un rendimiento de 0,8 g, que 50 presentaba un punto de fusión de 279 - 284°C. La solución madre restante y la solución de lavado con EE se

concentraron. Mediante purificación por cromatografía en columna en Kieselgel en primer lugar con EE/etanol (relación en volumen 8:2) y luego con EE/etanol (relación en volumen 1:1) se separaron el compuesto apolar previamente aislado (150 mg) y también otro isómero polar. Después de recristalización a partir de tolueno se obtuvo el producto polar con un rendimiento de 60 mg y un punto de fusión de 230 - 235°C.

5 Método B:

En una mezcla de ácido acético (4 ml) y un 85 por ciento en masa de ácido fosfórico (1 ml) se disolvieron triptofol (322 mg, 2,0 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg, 2,0 mmol) bajo agitación y refrigeración con hielo y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El sólido formado se aspiró y se lavó con metanol. De los dos diastereoisómeros posibles, sólo se obtuvo el diastereoisómero polar en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 600 mg y un punto de fusión de 280 - 284°C.

Método C:

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (868 mg, 4 mmol) y triptofol (644 mg, 4 mmol) en DCM abs. (30 ml). A esta solución se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol). A continuación, se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,9 ml, 4,7 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido, en gran parte sólido después de retirar el disolvente por destilación, se mezcló con metanol (40 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido suspendido consistía en el diastereoisómero apolar. El diastereoisómero polar se encontraba en la solución metanólica. La recristalización a partir de isopropanol produjo cristales algodonosos que contenían un equivalente de isopropanol. El punto de fusión del producto recristalizado era de 289 - 293°C.

Método D:

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (434 mg, 2 mmol) y triptofol (322 mg, 4 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,4 ml, 2,07 mmol). La carga se agitó durante 18 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido en gran parte sólido después de retirar el disolvente por destilación, se mezcló con metanol (20 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido suspendido consistía en el diastereoisómero apolar. El diastereoisómero polar se encontraba en la solución metanólica. El diastereoisómero polar se obtuvo con un rendimiento de 571 mg y un punto de fusión de 284 - 286°C.

35 Método E:

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 3-(2-trimetilsilaniloxyetil)-1*H*-indol (699 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición muy rápida de ácido trifluorometanosulfónico (0,28 ml, 3,16 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación consistía en el diastereoisómero apolar (800 mg).

**Ejemplo de referencia 1: Clorhidrato del diastereoisómero apolar**

Para preparar el clorhidrato, el diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol (500 mg) se disolvió en 2-butanona (40 ml), se mezcló con clorotrimetilsilano (250 µl, 1,98 mmol) y se agitó durante 3 horas a TA. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero apolar con un rendimiento de 420 mg en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 278 - 280°C.

Se llevaron a cabo análisis para comprobar la tolerabilidad cardiovascular del Ejemplo de referencia 1. Se comprobó que el Ejemplo de referencia 1 presenta ventajas con respecto a la tolerabilidad cardiovascular en comparación con dos opioides, fentanilo y sulfentanilo, utilizados en la clínica.

**Ejemplo de referencia 2: Clorhidrato del diastereoisómero polar**

A una solución del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (50 mg, 0,138 mmol) en 2-butanona (10 ml) se añadió clorotrimetilsilano (25 µl, 0,198 mmol). Después de un tiempo de reacción de 2 horas se aisló el clorhidrato del diastereoisómero polar precipitado con un rendimiento de 36 mg y un punto de fusión de 217 - 272°C.

**5 Ejemplo de referencia 3: Hemicitrato del diastereoisómero apolar**

Para preparar el hemicitrato, el diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (1,2 g, 3,33 mmol) se disolvió en etanol caliente (350 ml) y se mezcló con una solución también caliente de ácido cítrico (1,2 g, 6,25 mmol) en etanol (30 ml). Después de enfriar la carga, ésta se dejó reposar durante 4 horas a aproximadamente 10°C. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el hemicitrato con un rendimiento de 1,05 g en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 259 - 265°C.

**Ejemplo de referencia 4: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno, diastereoisómero apolar**

Y

**15 Ejemplo de referencia 5: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno, diastereoisómero polar**

Método A:

Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (326 mg, 1,5 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanotiol (266 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se añadió trimetilsilil éster de ácido metanosulfónico (254 µl, 1,65 mmol). La carga se agitó durante 4 días a TA. Para la elaboración, el metanosulfonato precipitado se aspiró y se lavó con DCM (3 x 0,5 ml). Se obtuvo el metanosulfonato con un rendimiento de 306 mg en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 242 - 245°C. La fase de DCM se ajustó a un valor alcalino (NaOH 1M, 30 ml, 1 hora de agitación fuerte), las fases se separaron y la fase DCM se concentró. El residuo se cubrió con una capa de etanol abs. (10 ml) y se agitó durante 30 minutos bajo reflujo. Después de varias horas de reposo a TA, el precipitado se aspiró, se lavó con etanol (4 x 1 ml) y después se secó. Se obtuvo una mezcla del diastereoisómero apolar y el diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno con un rendimiento de 182 mg.

Método B:

Bajo argón se disolvieron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (386,5 mg, 1,78 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanotiol (315 mg, 1,78 mmol) en ácido acético glacial (8 ml). La mezcla se enfrió a 4°C y se añadió gota a gota un 85 por ciento en masa de ácido fosfórico (2 ml). A continuación, la carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la suspensión formada se enfrió a 5°C, se mezcló con NaOH 1M (60 ml) y se agitó durante 1 h a TA. Después de añadir DCM (50 ml), la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. Las fases claras se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y el DCM se retiró por destilación. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 603 mg y un punto de fusión de 236 - 238°C.

**Ejemplo de referencia 4: Hemicitrato del diastereoisómero apolar**

La mezcla de diastereoisómeros (172 mg, 0,457 mmol) obtenida mediante el método A se disolvió en etanol caliente (130 ml), se mezcló con ácido cítrico (88,6 mg, 0,461 mmol) y se agitó durante 10 minutos a 65°C. Después de enfriar la carga a TA, ésta se agitó durante 20 horas. El sólido formado se aspiró, se lavó con etanol frío (2 x 0,5 ml) y a continuación se secó. Se obtuvieron 85 mg del hemicitrato del diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno (punto de fusión 241 - 243°C).

**45 Ejemplo de referencia 5: Citrato del diastereoisómero polar**

La solución madre etanólica obtenida en el Ejemplo 4 se redujo a 25 ml, se mezcló con 20 ml de Et<sub>2</sub>O y se agitó durante 1 hora a TA. El precipitado se aspiró, se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 2 ml) y se secó (62 mg, p. f. 165 - 169°C, mezcla de diastereoisómeros). Mediante la adición de otros 50 ml de dietil éter se obtuvo de nuevo un sólido blanco. Éste también se aspiró, se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 2 ml) y se secó. Se obtuvieron 32 mg del citrato del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno (p. f. 155 - 160°C).

**Ejemplo de referencia 6: L-tartrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno**

Método A:

5 Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 2-(benzo[b]tiofen-3-il)etanol (178 mg, 1 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (245 µl, 1,1 mmol). La carga se agitó durante 24 horas a TA. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción era de color marrón claro y transparente. Para la elaboración se añadieron 10 g de hielo y la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 1M. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua (2 x 3 ml), se secaron y se concentraron. Mediante extracción por agitación del residuo con etanol (15 ml) con el calor de ebullición se obtuvo 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno en forma de un sólido blanco diastereoisoméricamente puro con un rendimiento de 322 mg y un punto de fusión de 219 - 222°C.

Método B:

15 Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (231,4 mg, 1,06 mmol) y 2-(benzo[b]tiofen-3-il)etanol (190 mg, 1,06 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se añadió ácido metanosulfónico (130 µl, 2 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción era de color marrón claro y transparente. Para la elaboración se añadieron 20 ml de NaOH 1M y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Se separaron las fases. La fase acuosa (pH 11) se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua (4 x 10 ml), se secaron y se concentraron. Mediante extracción por agitación del residuo con etanol (10 ml) con el calor de ebullición se obtuvo 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno en forma de un sólido blanco diastereoisoméricamente puro con un rendimiento de 340 mg y un punto de fusión de 218 - 222°C. Se obtuvo el mismo diastereoisómero que con el método A.

**25 Ejemplo de referencia 6: L-tartrato**

El 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno (110 mg, 0,29 mmol) se disolvió en etanol caliente (50 ml) y se mezcló con una solución 0,1M de ácido L-tartárico (3,2 ml, 0,32 mmol) en etanol. Después de enfriar la carga a TA, ésta se agitó durante 24 horas. Después de 24 horas, el disolvente se concentró hasta un volumen residual de aproximadamente 10 ml. El sólido precipitado se aspiró a TA, se lavó con etanol (3 x 1 ml) y se secó. De este modo se obtuvo el L-tartrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 130 mg y un punto de fusión de 220 - 224°C.

**Ejemplo de referencia 7: Triflato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)-pentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno**

35 Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexanona (470,6 mg, 2 mmol) y 2-(benzo[b]tiofen-3-il)etanol (356,5 mg, 2 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se añadió trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,425 ml, 2,2 mmol). La carga se agitó durante 64 horas a TA. Para la elaboración, el sólido precipitado se aspiró, se lavó con DCM (3 x 1 ml) y se secó. Se obtuvo el triflato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno en forma de un sólido blanco diastereoisoméricamente puro con un rendimiento de 383 mg y un punto de fusión de 212 - 215°C.

**Ejemplo de referencia 8: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-dioxafluoreno**

45 Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (868 mg, 4 mmol) y 2-(benzofuran-3-il)etanol (648 mg, 4 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,8 ml, 4,14 mmol). La carga se agitó durante 2 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. La parte insoluble en metanol se aspiró. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-dioxafluoreno con un rendimiento de 650 mg y un punto de fusión de 206 - 208°C. Para preparar el hemicitrato, el producto crudo obtenido (600 mg, 1,66 mmol) se disolvió en etanol caliente (100 ml) y se mezcló con una solución también caliente de ácido cítrico (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (20 ml). Después de enfriar la mezcla a aproximadamente 5°C precipitó un sólido,

que se aspiró después de 2 horas de reposo. De este modo se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-dioxafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 626 mg (p. f.: 201 - 202°C).

5 **Ejemplo de referencia 9: Diclorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno, diastereoisómero apolar**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,09 g, 5 mmol) y triptamina (800 mg, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (50 ml) bajo exclusión de oxígeno. A esta mezcla se añadió bajo agitación ácido trifluoroacético (770 µl, 10 mmol) y sulfato de sodio (2 g). Después de 15 horas de reacción, la mezcla de reacción se combinó de nuevo con ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó durante otras 16 horas a TA. Para la elaboración, el disolvente se retiró por destilación y el residuo se mezcló con agua (20 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l) y se extrajo con EE (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto consistía en una mezcla de los dos 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluorenos diastereoisoméricos, que se separaron mediante cromatografía en Kieselgel con metanol. Se obtuvo el producto apolar en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 557 mg (31%). Para la preparación del diclorhidrato, estos 557 mg se suspendieron en 2-butanona (7 ml) y se mezclaron con clorotrimetilsilano (500 µl, 3,75 mmol). El sólido formado se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo el diclorhidrato del diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 670 mg y un punto de fusión de 243 - 247°C.

20 **Ejemplo de referencia 10: Diclorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno, diastereoisómero polar**

Tal como se ha descrito en el Ejemplo de referencia 9, también se obtuvieron 449 mg del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco. Para la preparación del diclorhidrato, estos 449 mg se suspendieron en 2-butanona (7 ml) y se mezclaron con clorotrimetilsilano (417 µl, 3,13 mmol). El sólido formado se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo el diclorhidrato del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 540 mg y un punto de fusión de 244 - 246°C.

30 **Ejemplo de referencia 11: Clorhidrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno, diastereoisómero apolar**

Método A:

El diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno (375 mg, 1,04 mmol) se disolvió en piridina (10 ml). Después se añadió gota a gota anhídrido acético (985 µl, 10,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 días a TA. Para la elaboración, se retiró la piridina por destilación y el residuo se mezcló con agua (10 ml). La carga se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con EE (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en Kieselgel con metanol. De este modo se obtuvo la acetamida del diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 356 mg. Para la preparación del clorhidrato, estos 356 mg se suspendieron en 2-butanona (5 ml) y se mezclaron con clorotrimetilsilano (178 µl, 1,34 mmol). El sólido formado se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero apolar de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 388 mg y un punto de fusión de 220 - 223°C.

Método B:

45 A una suspensión del diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno (80 mg; 0,22 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se añadió trietilamina (0,31 ml; 2,23 mmol) y a continuación anhídrido acético (0,21 ml; 2,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C en un recipiente cerrado en un horno microondas (MLS-Ethos 1600 de la firma MLS GmbH, Leutkirch im Allgäu, Alemania) durante 10 minutos a 1.000 vatios. Después se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5M (6 ml) y agua (4 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Después de separar la fase orgánica, secarla con sulfato de sodio y retirar el disolvente al vacío, se llevó a cabo la purificación adicional mediante cromatografía en columna en Kieselgel con EE y metanol. Se obtuvieron 49 mg de la base acetilada. La precipitación del clorhidrato se llevó a cabo tal como se describe en el método A.

**Ejemplo de referencia 12: Clorhidrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno, diastereoisómero polar**

El diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno (375 mg, 1,04 mmol) se disolvió en piridina (10 ml). Después se añadió gota a gota anhídrido acético (985 µl, 10,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 días a TA. Para la elaboración, se retiró la piridina por destilación y el residuo se mezcló con agua H<sub>2</sub>O (10 ml). La carga se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con EE (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en Kieselgel con metanol. De este modo se obtuvo la acetamida del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 339 mg. Para la preparación del clorhidrato, estos 339 mg se suspendieron en 2-butanona (5 ml) y se mezclaron con clorotrimetilsilano (168 µl, 1,27 mmol). El sólido formado se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero polar de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 370 mg y un punto de fusión de 186 - 188°C.

**Ejemplo de referencia 13: Clorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol**

Bajo argón se disolvieron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (550 mg, 2,5 mmol) y 5-metoxi-3-(2-trimetilsilanoxietil)-1*H*-indol (789 mg, 3 mmol) en DCM abs. (30 ml). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C con ayuda de una mezcla hielo-cloruro sódico y se combinó bajo agitación con trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,5 ml, 2,5 mmol) a lo largo de 5 minutos. La carga se enfrió en el baño helado durante otras 3 horas, se calentó a TA durante aproximadamente 1 hora y a continuación se agitó durante otras 10 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido, en gran parte sólido después de retirar el disolvente por destilación, se mezcló con metanol (70 ml), se agitó durante 2 horas y la suspensión obtenida se filtró. Se obtuvieron 478 mg de uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol con un punto de fusión de 244 - 246°C. Después, 430 mg de este compuesto se disolvieron en 2-butanona (25 ml), se mezclaron con clorotrimetilsilano (250 µl, 1,98 mmol) y se agitó durante 30 minutos a TA. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el clorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 396 mg y un punto de fusión de 279 - 280°C.

**Ejemplo de referencia 14: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol, diastereoisómero apolar**

Bajo argón se disolvieron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (434 mg, 2 mmol) y 3-(2-trimetilsilanoxipropil)-1*H*-indol (592 mg, 2,4 mmol) en DCM abs. (15 ml). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C con ayuda de una mezcla hielo-cloruro sódico y se combinó bajo agitación con trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,39 ml, 2 mmol) a lo largo de 5 minutos. La carga se enfrió en el baño helado durante otras 4 horas. Después de calentarla a TA, se agitó durante otras 20 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido, en gran parte sólido después de retirar el disolvente por destilación, se mezcló con metanol (70 ml) y se agitó durante 2 horas. Se formó una suspensión, a partir de la cual se obtuvo por filtración el diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran-[3,4-*b*]indol, poco soluble en metanol, en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 127 mg y un punto de fusión de 306 - 312°C. Después, 94 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (50 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (48 mg, 0,25 mmol) en etanol (10 ml). Después de enfriar la carga, ésta se dejó reposar durante 3 días. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el hemicitrato del diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol en forma de un sólido blanco (desc. a partir de 280°C) con un rendimiento de 67 mg.

**Ejemplo de referencia 15: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol, diastereoisómero polar**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (149 mg, 0,69 mmol) y 1-(1*H*-indol-3-il)-2-propanol (120 mg, 0,69 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla se añadió lentamente gota a gota ácido fosfórico (1 ml, 85% en masa). Después de 5 minutos de reacción, se formó una solución roja y en ésta precipitó un sólido blanco. Se agitó durante 16 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml), se



ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo consistía principalmente en el diastereoisómero polar, que se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 260 mg. Para la producción del citrato, estos 260 mg (0,69 mmol) se suspendieron en etanol caliente (20 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (133 mg, 0,69 mmol) en etanol (5 ml). La sustancia se disolvió por completo y ya no se precipitó más, ni siquiera después de enfriar la solución a aproximadamente 5°C. El etanol se retiró en un evaporador rotativo, con lo que se obtuvo el citrato del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol en forma de un sólido blanco (p. f.: 160 - 165°C) con un rendimiento de 392 mg.

**10 Ejemplo de referencia 16: Hemicitrato de 6-bromo-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol**

Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 5-bromo-3-(2-trimetilsilaniloxipropil)-1*H*-indol (975 mg, 3 mmol) en DCM abs. (15 ml). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C con ayuda de una mezcla hielo-cloruro sódico y se combinó bajo agitación con trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol) a lo largo de 5 minutos. La carga se enfrió en el baño helado durante otras 2 horas. Después de calentarla a TA, se agitó durante otras 20 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido, en gran parte sólido después de retirar el disolvente por destilación, se mezcló con metanol (70 ml) y se agitó durante 1 hora. El material no disuelto se aspiró. Resultó ser uno de los dos posibles diastereoisómeros racémicos del 6-bromo-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, que se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 260 mg (19%) y un punto de fusión de 287 - 293°C en forma pura. Después, 250 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (120 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (120 mg, 0,62 mmol) en etanol (10 ml). La carga se enfrió y se dejó reposar durante 20 horas a aproximadamente 10°C. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el hemicitrato de 6-bromo-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol en forma de un sólido blanco (p. f. cristalización a partir de 230°C, sublimación a partir de 290°C) con un rendimiento de 188 mg.

**30 Ejemplo de referencia 17: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, diastereoisómero apolar**

Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 5-nitro-3-(2-trimetilsilaniloxipropil)-1*H*-indol (876 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C con ayuda de una mezcla hielo-cloruro sódico y se combinó bajo agitación con trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol) a lo largo de 5 minutos. La carga se enfrió en el baño helado durante otras 2 horas. Después de calentarla a TA, se agitó durante otras 70 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (50 ml) y DCM (20 ml), y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo vítreo obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml) y se agitó durante 1 hora. El sólido insoluble en metanol resultó ser una mezcla de diastereoisómeros. Los dos diastereoisómeros racémicos se separaron por cromatografía en columna en Kieselgel (agente eluyente: EE). Se obtuvo el producto apolar en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 154 mg y un punto de fusión de 252 - 265°C en forma pura. Después, 134 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (150 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (110 mg, 0,57 mmol) en etanol (20 ml). La carga se enfrió y se dejó reposar durante 20 horas a aproximadamente 10°C. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol con un rendimiento de 117 mg y un punto de fusión de 258 - 262°C.

**50 Ejemplo de referencia 18: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol, diastereoisómero polar**

Tal como se describe en el Ejemplo de referencia 17, también se obtuvieron 120 mg del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol con un punto de fusión de 230 - 240°C. Estos 120 mg se disolvieron en etanol caliente (120 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (100 mg, 0,52 mmol) en etanol (10 ml). La solución se enfrió y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se recogió en agua (10 ml), con lo que precipitó el citrato en forma de un sólido cristalino. Después de filtrado y secado, se obtuvo el citrato del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol con un rendimiento de 76 mg y un punto de fusión de 190 - 192°C.

**Ejemplo de referencia 19: Citrato de 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero apolar**

5 Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (600 mg, 2,76 mmol) y 5-cloro-3-(2-trimetilsilaniloxipropil)-1*H*-indol (846 mg, 3 mmol) en DCM abs. (30 ml). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C con ayuda de una mezcla hielo-cloruro sódico y se combinó bajo agitación con trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol) a lo largo de 5 minutos. La carga se enfrió en el baño helado durante otras 2 horas. Después de calentarla a TA, se agitó durante otras 18 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo oleaginoso obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (50 ml) y se agitó durante 1 hora. Se formó una suspensión. El sólido insoluble en metanol se retiró y, mediante separación por cromatografía en columna en Kieselgel (agente eluyente: EE), se obtuvo el diastereoisómero apolar de 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran-[3,4-b]indol en forma de un sólido blanco (p. f.: a partir de 180°C) con un rendimiento de 60 mg. Después, 55 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (40 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (50 mg, 0,26 mmol) en etanol (10 ml). La carga se enfrió y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se recogió en agua (10 ml), con lo que precipitó el citrato del diastereoisómero apolar de 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol en forma de un sólido cristalino. Después de filtrado y secado, se obtuvieron 36 mg con un punto de fusión de 185 - 195°C.

**Ejemplo de referencia 20: Citrato de 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero polar**

25 Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 1-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-2-propanol (209 mg, 1 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla se le añadió lentamente, gota a gota, ácido fosfórico (1 ml, 85% en masa). Después de 60 minutos de reacción se formó una solución roja. Ésta se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo consistía casi exclusivamente en el diastereoisómero polar de 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (390 mg de un sólido amarillo). Estos 390 mg se suspendieron en etanol caliente (20 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (385 mg, 2 mmol) en etanol (10 ml). Al enfriar la mezcla a aproximadamente 5°C precipitó el citrato del diastereoisómero polar de 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran-[3,4-b]indol. Éste se aspiró y se secó (768 mg de un sólido amarillo, p. f. 155 - 160°C).

**Ejemplo de referencia 21: Citrato de 3,9-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

40 Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (434 mg, 2 mmol) y 1-metil-3-(2-trimetilsilaniloxipropil)-1*H*-indol (622 mg, 2 mmol) en DCM abs. (20 ml), se mezclaron bajo agitación con ácido trifluorometanosulfónico (0,18 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la solución acuosa residual se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (50 ml) y se agitó durante 1 hora. El sólido insoluble en metanol se separó y se secó. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 3,9-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (560 mg, p. f. 210 - 212°C). Después, 388 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (50 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (384 mg, 2 mmol) en etanol (20 ml). La carga se enfrió y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se recogió en agua (20 ml), con lo que el citrato precipitó en forma de un sólido cristalino después de la dilución. La solución acuosa se dejó reposar a lo largo de la noche para completar la precipitación. Después de filtrado y secado, se obtuvieron 285 mg del citrato de 3,9-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (p. f. 156 - 158°C).

**Ejemplo de referencia 22: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

55 Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexanona (705 mg, 3 mmol) y triptofol (483 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). La carga se agitó durante 18 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases

orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (20 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido contenido en la suspensión se aspiró. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (755 mg, p. f. 292 - 302°C). Estos 755 mg se disolvieron en etanol caliente (400 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (50 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 2 horas. El sólido formado se aspiró. Se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (632 mg de un sólido blanco, p. f. 241 - 250°C bajo descomposición).

10 **Ejemplo de referencia 23: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (434 mg, 1,84 mmol) y triptofol (296 mg, 1,84 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,38 ml, 1,97 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (20 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido contenido en la suspensión se aspiró. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles (482 mg, p. f. 298 - 301°C). Estos 482 mg se disolvieron en etanol caliente (400 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (490 mg, 2,55 mmol) en etanol (50 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 2 horas. El sólido formado se aspiró. Se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (351 mg de un sólido blanco, p. f. 286 - 291°C, cristalización a partir de 245°C, sublimación a partir de 280°C).

25 **Ejemplo de referencia 24: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero apolar**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 2-(5-fluor-1*H*-indol-3-il)etanol ("5-fluorotriptofol", 537 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido contenido en la suspensión se aspiró y se secó. Se obtuvieron 955 mg del diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (p. f. 284 - 292°C). Después, 850 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (900 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (1 g, 5,2 mmol) en etanol (20 ml). Aproximadamente 15 minutos después precipitaron cristales a la temperatura de ebullición. Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 2 horas. El sólido formado se aspiró. Se obtuvieron 640 mg del hemicitrato en forma de un sólido blanco (p. f. 258 - 282°C).

40 **Ejemplo de referencia 25: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero polar**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 2-(5-fluor-1*H*-indol-3-il)etanol ("5-fluorotriptofol", 179 mg, 1 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla se añadió lentamente gota a gota ácido fosfórico (1 ml, 85% en masa). La mezcla se agitó durante 16 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El residuo (364 mg de un sólido blanco) se suspendió en etanol caliente (20 ml) y se mezcló con una solución también caliente de ácido cítrico (185 mg, 0,96 mmol) en etanol (5 ml). El residuo se disolvió por completo y ya no se precipitó más, ni siquiera después de enfriar la solución a aproximadamente 5°C. El etanol se retiró en un evaporador rotativo, con lo que se obtuvo el hemicitrato del diastereoisómero polar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol en forma de un sólido blanco (p. f.: 148 - 155°C) con un rendimiento de 548 mg.

55 **Ejemplo de referencia 26: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (325 mg, 1,5 mmol) y 2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etanol ("5-metilriptofol", 262 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,3 ml, 1,55 mmol). La carga se agitó durante 24 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido suspendido se aspiró. Se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (430 mg, p. f. 259 - 270°C). Después, 350 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (300 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (300 mg, 1,56 mmol) en etanol (10 ml). Aproximadamente 15 minutos después precipitaron cristales a la temperatura de ebullición. Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 2 horas. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol con un rendimiento de 380 mg (sólido blanco, p. f. 243 - 265°C).

**Ejemplo de referencia 27: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (325 mg, 1,5 mmol) y 2-(1-fenil-1*H*-indol-3-il)etanol (355 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición muy rápida de ácido trifluorometanosulfónico (0,14 ml, 1,58 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido suspendido se aspiró. Se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (385 mg, p. f. 256 - 261°C). Después, 672 mg de este diastereoisómero de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol se disolvieron en etanol caliente (500 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (500 mg, 2,6 mmol) en etanol (20 ml). A continuación, la solución se concentró a aproximadamente 100 ml. Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 48 horas. El sólido formado se aspiró y se secó. Se obtuvieron 570 mg del citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (sólido blanco, p. f. 255 - 260°C, cristalización a partir de 205°C).

**Ejemplo de referencia 28: Hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-amino-4-fenilciclohexanona (609 mg, 3 mmol) y triptofol (483 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación se llevó a cabo una adición muy rápida de ácido trifluorometanosulfónico (0,28 ml, 3,16 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido contenido en la suspensión se aspiró. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol con un rendimiento de 630 mg (p. f. 260 - 262°C). Después, 600 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (150 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (10 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 12 horas. El sólido formado se aspiró. Se obtuvieron 663 mg del hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametilen)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (sólido blanco, p. f. 252 - 254°C).

**Ejemplo de referencia 29: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,2 g, 5,53 mmol) y 5-metilriptamina (963 mg, 5,53 mmol) en metanol seco (40 ml) bajo exclusión de oxígeno. A esta mezcla se añadió sulfato de sodio (2 g). Después de 24 horas de reacción, el metanol se retiró por destilación y el residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano (40 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó durante 18 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (30 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l) y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo sólido marrón se recrystalizó a partir de metanol. Se obtuvieron 236 mg de un sólido blanco. Después,

100 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (10 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (62 mg, 0,32 mmol) en etanol (1 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 4 horas. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato de un diastereoisómero de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno con un rendimiento de 150 mg (en forma de un sólido blanco, p. f. 205 - 206°C).

**Ejemplo de referencia 30: Citrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno**

120 mg (0,32 mmol) del 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno preparado de acuerdo con el Ejemplo de referencia 29 se disolvieron en piridina (10 ml). Después se añadió gota a gota anhídrido acético (305 µl, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días a TA. Para la elaboración, se concentró la piridina y la carga se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con EE (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en Kieselgel con metanol. Se obtuvieron 120 mg de una espuma blanca, que se disolvieron en etanol caliente (10 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (67 mg, 0,35 mmol) en etanol (1 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 4 horas. El sólido formado se aspiró. Se obtuvo el citrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno con un rendimiento de 175 mg (sólido blanco, p. f.: 162 - 167°C).

**Ejemplo de referencia 31: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno, diastereoisómero polar**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (544 mg, 2,5 mmol) y 6-fluorotriptamina (445 mg, 2,5 mmol) en metanol seco (20 ml). A esta mezcla se añadió sulfato de sodio (1 g). Después de 24 horas de reacción, el metanol se retiró por destilación y el residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 18 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l) y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo sólido blanco se recrystalizó a partir de metanol y a partir de la solución madre se obtuvo el diastereoisómero polar (300 mg de un sólido blanco). Estos 300 mg se disolvieron en etanol caliente (20 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (193 mg, 1 mmol) en etanol (2 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 4 horas. El sólido formado se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno con un rendimiento de 430 mg (sólido blanco, p. f. 224 - 226°C).

**Ejemplo de referencia 32: Citrato de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno, diastereoisómero apolar**

El residuo obtenido por recrystalización a partir de metanol de acuerdo con el Ejemplo de referencia 31 se recrystalizó de nuevo a partir de EE. Se obtuvieron 330 mg del diastereoisómero apolar de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de un sólido blanco. Después, 150 mg de este compuesto se disolvieron en piridina (10 ml). A continuación, se añadió gota a gota anhídrido acético (380 µl, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días a TA. Para la elaboración, la carga se concentró, se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con EE (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron por evaporación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en Kieselgel con metanol. Los 154 mg de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno obtenidos se disolvieron en etanol caliente (10 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (87 mg, 0,45 mmol) en etanol (1 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 4 horas. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato del diastereoisómero apolar de 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-7-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno con un rendimiento de 230 mg (sólido blanco, p. f. 135 - 140°C).

**Ejemplo de referencia 33: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg, 2 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletilamina rac. ("DL- $\alpha$ -metiltriptamina", 348 mg, 2 mmol) en metanol seco (20 ml). A esta mezcla se añadió sulfato de sodio (1 g). Después de 24 horas de reacción, el metanol se retiró por destilación y el residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 16 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l) y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de

sodio y se concentró. El residuo consistía en una mezcla contaminada de los dos 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluorenos diastereoisoméricos, que se purificaron mediante recristalización a partir de metanol, pero no se pudieron separar (660 mg de un sólido blanco). Después, 200 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (15 ml) y se mezclaron con una solución también

5

caliente de ácido cítrico (124 mg, 0,64 mmol) en etanol (2 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 3 horas. El sólido formado se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno con un rendimiento de 140 mg (sólido blanco, p. f. 209 - 212°C). Con esta precipitación de citrato se obtuvo únicamente uno de los dos diastereoisómeros.

10 **Ejemplo de referencia 34: Diclorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,01 g, 4,64 mmol) y 5-fluorotriptamina (827 mg, 4,64 mmol) en metanol seco (40 ml). A esta mezcla se añadió sulfato de sodio (2 g). Después de 24 horas de reacción, el metanol se retiró por destilación y el residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano (40 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó durante 16 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (40 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l) y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo sólido marrón obtenido se recristalizó a partir de metanol. La mezcla de diastereoisómeros polares y apolares de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno obtenida (110 mg de un sólido blanco) se disolvió en 2-butanona (3 ml) y se combinó con clorotrimetilsilano (97 µl, 0,73 mmol). El sólido formado se aspiró y se secó. El diclorhidrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno obtenido (131 mg de un sólido blanco, p. f. 228 - 232°C) consistía en una mezcla 60:40 de los dos diastereoisómeros.

15

20

25 **Ejemplo de referencia 35: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol**

Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 1-(5-fluor-1*H*-indol-3-il)-2-propanol (579 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (25 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. El sólido insoluble en metanol se aspiró. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol con un rendimiento de 856 mg (p. f. 232 - 236°C). Después, 800 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (200 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (20 ml). Después de enfriar la mezcla a aproximadamente 5°C no se observaba ninguna cristalización. La solución se concentró al vacío. El residuo se mezcló con agua. Después de la dilución se formó un precipitado, que se aspiró una vez completa la cristalización (hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol, 807 mg de un sólido blanco, p. f. 180 - 182°C).

30

35

40

**Ejemplo de referencia 36: Hemicitrato de 3,6-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol, diastereoisómero apolar**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 1-(5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-propanol (567 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición muy rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas. Mediante filtración del sólido insoluble en metanol se obtuvo el diastereoisómero apolar de los dos diastereoisómeros racémicos posibles de 3,6-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-*b*]indol (840 mg, p. f. 292 - 296°C). Después, 600 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (300 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (400 mg, 2,08 mmol) en etanol (20 ml). Ya a la temperatura de ebullición comenzó a precipitar un sólido. La solución se dejó reposar durante 15 horas a aproximadamente 5°C para completar la cristalización. A continuación, el precipitado se separó y se secó. De este modo se obtuvo el hemicitrato del diastereoisómero apolar de 3,6-

45

50

55

dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol con un rendimiento de 630 mg (sólido blanco, p. f. 258 - 276°C).

**Ejemplo de referencia 37: Citrato de 3,6-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol, diastereoisómero polar**

5 Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 1-(5-metil-1*H*-indol-3-il)-2-propanol (189 mg, 1 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla se añadió lentamente gota a gota ácido fosfórico (1 ml, 85% en masa). Después de 60 minutos de reacción se formó una solución roja. Ésta se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo (370 mg de un sólido blanco) se suspendió en etanol caliente (20 ml) y se mezcló con una solución también caliente de ácido cítrico (385 mg, 2 mmol) en etanol (10 ml). El residuo se disolvió por completo, pero precipitó de nuevo al enfriar la carga a aproximadamente 5°C. Después se aspiró y secó el citrato del diastereoisómero polar 3,6-dimetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol (690 mg de un sólido blanco, p. f. 162 - 168°C).

**15 Ejemplo de referencia 38: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg, 2 mmol) y 1-(1-fenil-1*H*-indol-3-il)etanol (503 mg, 2 mmol) en ácido acético conc. (8 ml). A esta mezcla se añadió lentamente gota a gota ácido fosfórico (2 ml, 85% en masa). Después de 30 minutos de reacción se formó una solución roja. Ésta se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (40 ml), se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo sólo contenía uno de los dos diastereoisómeros racémicos posibles del producto buscado, y se obtuvo con un rendimiento de 900 mg en forma de un sólido blanco. Estos 900 mg se suspendieron en etanol caliente (50 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (770 mg, 4 mmol) en etanol (15 ml). El sólido precipitado al enfriar la carga a aproximadamente 5°C se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-9-fenil-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol con un rendimiento de 1,2 g en forma de un sólido blanco (p. f. 253 - 256°C).

**30 Ejemplo de referencia 39: Metanosulfonato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexanona (353 mg, 1,5 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanotiol (266 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se llevó a cabo la adición de trimetilsilil éster de ácido metanosulfónico (254 µl, 1,65 mmol). Después de 20 horas de agitación a TA no se podía ver ningún precipitado. Luego se añadió de nuevo trimetilsilil éster de ácido metanosulfónico (254 µl, 1,65 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la carga se agitó durante 3 días a TA. Para la elaboración, el metanosulfonato precipitado se aspiró, se lavó con DCM (3 x 1 ml) y dietil éter (3 x 3 ml). Se obtuvo el metanosulfonato de uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 550 mg (p. f. 245 - 250°C).

**40 Ejemplo de referencia 40: Metanosulfonato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (353 mg, 1,5 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanotiol (266 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se llevó a cabo la adición de ácido metanosulfónico (195 µl, 3 mmol). Después de 2 horas de agitación a TA, la mezcla de reacción era una solución transparente. Después de otras 16 horas de agitación a TA se había producido una gran cantidad de precipitado blanco. La suspensión se diluyó con DCM (5 ml). El precipitado se aspiró, se lavó con DCM (3 x 1 ml) y se secó. Se obtuvo el metanosulfonato de uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno en forma de un sólido de color crema (695 mg, p. f. 258 - 260°C).

**50 Ejemplo de referencia 41: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenil-pentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-oxa-2-tiafluoreno**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (2,06 g, 9,5 mmol) y 2-(benzofuran-3-il)etanotiol (1,70 g, producto crudo, contenido de aproximadamente un 80% del tiol deseado según NMR) en DCM abs. (25 ml). A continuación se llevó a cabo la adición de ácido metanosulfónico (680 µl, 10,45

mmol). La carga se agitó durante 4 días a TA. Para la elaboración, la carga se mezcló con agua (15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido sulfúrico 2M y se concentraron. El residuo amarillo pegajoso se lavó con dietil éter (3 x 10 ml) y a continuación se mezcló con NaOH 2M (20 ml). La mezcla obtenida se extrajo con dietil éter (3 x 15 ml). La fase etérea se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. A partir del residuo obtenido, mediante cromatografía en columna en Kieselgel con EE/etanol en una relación en volumen 9:1, se aisló uno de los dos diastereoisómeros posibles del producto buscado (112 mg de sólido blanco, p. f. 160 - 165°C). Estos 112 mg se disolvieron en etanol en ebullición (12 ml), se mezclaron con una solución etanólica (2 ml) de ácido cítrico (62 mg, 0,324 mmol) y se agitaron durante 10 minutos. Después de enfriar la carga, el disolvente se concentró a aproximadamente 5 ml y se ajustó a una temperatura de aproximadamente 5°C. El precipitado blanco formado después de aproximadamente 6 horas se separó y se secó. Se obtuvieron 112 mg del citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-9-oxa-2-tiafluoreno (sólido blanco, p. f. 207 - 209°C).

**Ejemplo de referencia 42: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-c]piridina**

Se disolvió 2-(benzofuran-3-il)etilamina (0,74 g, 4,6 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,01 g, 4,6 mmol) en metanol (35 ml) y se agitó durante 24 horas a TA. A continuación, la carga se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano seco (40 ml) y se mezcló con ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas a TA. Para la elaboración se ajustó un valor pH 11 con NaOH 5M. Después de adición subsiguiente de EE (20 ml), se depositó un diastereoisómero del producto buscado en forma de un precipitado blanco. Quince minutos después, el precipitado se aspiró y se secó (867 mg, p. f. 193 - 196°C). Después, 400 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (9 ml) y se mezclaron con una solución etanólica de ácido cítrico también caliente (212 mg, 1,1 mmol en 3 ml de etanol). Inmediatamente después se depositó un precipitado blanco. La carga se dejó reposar durante 4 horas a aproximadamente 5°C para completar la precipitación. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-c]piridina con un rendimiento de 400 mg (sólido blanco, p. f. 222 - 224°C).

**Ejemplo de referencia 43: Citrato de 6,6-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,2,3,4,4a,6,7,11c-octahidro-5-oxa-7-azabenzoc]fluoreno**

Bajo atmósfera de argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (261 mg, 1,2 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il)ciclohexanol rac. (260 mg, 1,2 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,25 ml, 1,3 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. El sólido formado a partir del residuo después de añadir metanol (aproximadamente 25 ml) consistía, según NMR, en los dos productos diastereoisoméricos buscados y esperables. La carga se enfrió durante 2 horas a aproximadamente 5°C para completar la precipitación. A continuación, el sólido se aspiró y se secó. De este modo se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros del producto buscado con un rendimiento de 277 mg y un punto de fusión de 150 - 170°C. Después, 250 mg de este compuesto se suspendieron en etanol caliente (200 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (192 mg, 1 mmol) en etanol (20 ml). No se observó ninguna cristalización, ni siquiera después de enfriar la mezcla de reacción a aproximadamente 5°C. Por ello, la solución se concentró al vacío a aproximadamente 30 ml y se dejó reposar durante 3 días a aproximadamente 5°C. Se obtuvieron 190 mg del citrato de una mezcla aproximadamente 60:40 de los dos 6,6-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,2,3,4,4a,6,7,11c-octahidro-5-oxa-7-azabenzoc]fluorenos diastereoisoméricos (sólido blanco, p. f. 184 - 192°C).

**Ejemplo de referencia 44: Hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-bromo-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

Se cargó 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (326 mg, 1,5 mmol) y 5-bromo-3-(2-trimetilsilaniloxietil)-1*H*-indol (468 mg, 1,5 mmol) en DCM (50 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición rápida de ácido trifluorometanosulfónico (0,145 ml, 1,51 mmol). La carga se agitó durante 15 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 2M (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (30 ml), se calentó y se agitó durante 15 horas a TA. El sólido suspendido en metanol se aspiró. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros del producto buscado con un rendimiento de 583 mg (p. f. 271 - 281°C). Después, 550 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (300 ml) y se mezclaron con una solución etanólica de ácido cítrico también caliente (385 mg, 2 mmol



en 20 ml). Ya a la temperatura de ebullición precipitó un sólido cristalino. La carga se dejó reposar durante 12 horas a 5°C para completar la cristalización. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-bromo-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol con un rendimiento de 510 mg (sólido blanco, p. f. 262 - 267°C).

**5 Ejemplo de referencia 45: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol-6-ol**

Se cargó 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (490 mg, 2,26 mmol) y 3-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-5-ol (400 mg, 2,26 mmol) en DCM (150 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición rápida de trimetilsilil éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,45 ml, 2,3 mmol). La carga se agitó durante 3 días a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, la fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (50 ml). La solución transparente formada se concentró a aproximadamente 10 ml y se dejó reposar durante 2 horas a 5°C. El sólido precipitado en metanol se aspiró. Se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros (180 mg, p. f. 252 - 257°C). Después, 160 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (20 ml) y se mezclaron con una solución etanólica de ácido cítrico también caliente (150 mg, 0,78 mmol en 10 ml). Ya a la temperatura de ebullición precipitó un sólido cristalino. La carga se dejó reposar durante 20 horas a 5°C para completar la cristalización. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol-6-ol con un rendimiento de 125 mg (sólido blanco, p. f. 248 - 254°C).

**Ejemplo de referencia 46: Citrato de (3*S*)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-3-metoxicarbonil-1*H*-2,9-diazafluoreno**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (434,8 mg, 2 mmol) y L-triptofanometil éster (metil éster de ácido (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propiónico, 436,5 mg, 2 mmol) en metanol seco (20 ml). Después de 24 horas de reacción, se retiró el metanol por destilación y el residuo amarillo oleaginoso se suspendió en 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 18 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l). Después de añadir EE (20 ml), precipitó un sólido blanco, que se aspiró. El sólido se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó. Se trataba de una mezcla de los diastereoisómeros del producto buscado (70% apolar:30% polar), que se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 600 mg. Estos 600 mg se suspendieron en etanol caliente (30 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (276 mg, 1,44 mmol) en etanol (5 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 4 horas. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato de (3*S*)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-3-metoxicarbonil-1*H*-2,9-diazafluoreno en forma de una mezcla aproximadamente 70:30 del diastereoisómero apolar y el diastereoisómero polar con un rendimiento de 875 mg (sólido blanco, p. f. 193 - 196°C).

**Ejemplo de referencia 47: Citrato de (3*S*)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno-3-metanol**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (434,8 mg, 2 mmol) y L-triptofanol ((2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)-1-propanol, 380,5 mg, 2 mmol) en metanol seco (20 ml). Después de 24 horas de reacción, se retiró metanol por destilación y el residuo amarillo oleaginoso se suspendió en 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 18 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l). Después de añadir EE (20 ml), precipitó un sólido blanco, que se aspiró. El sólido se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó. Se trataba de una mezcla de los diastereoisómeros del producto buscado (30% apolar:70% polar), que se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 700 mg. Estos 700 mg se suspendieron en etanol caliente (40 ml) y se mezclaron con una solución también caliente de ácido cítrico (346 mg, 1,8 mmol) en etanol (5 ml). Después de enfriar la carga a aproximadamente 5°C, ésta se dejó reposar durante 4 horas. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el citrato de (3*S*)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno-3-metanol con un rendimiento de 1,0 mg en forma de una mezcla aproximadamente 30:70 del diastereoisómero apolar y el diastereoisómero polar (sólido blanco, p. f. 265 - 270°C).

**Ejemplo de referencia 48: 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-diazafluoreno**

Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (5 g, 20 mmol) y triptamina (3,2 g, 20 mmol) en metanol seco (200 ml). Después de 24 horas de reacción, se retiró metanol por destilación y el residuo amarillo

oleaginoso 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 TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (100 ml) y se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l). Después de añadir EE (50 ml), precipitó un sólido blanco, que se aspiró. El sólido se lavó con agua (3 x 25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se trataba de una mezcla de los diastereoisómeros del producto buscado (10% apolar:90% polar), que se obtuvo en forma de un sólido blanco (p. f. 225 - 230°C) con un rendimiento de 4,42 g.

**Ejemplo de referencia 49: Hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol**

Se cargó 4-metilamino-4-fenilciclohexanona (406 mg, 2 mmol) y 5-fluor-3-(2-trimetilsilaniloxyetil)-1*H*-indol (503 mg, 2 mmol) en DCM (50 ml). A continuación, se llevó a cabo una adición rápida de ácido trifluorometanosulfónico (0,18 ml, 2,03 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con NaOH 2M (20 ml) y se agitó durante 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa residual se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo sólido obtenido después de retirar el disolvente por destilación se mezcló con metanol (25 ml), se calentó y a continuación se agitó durante 4 horas a TA. El sólido suspendido en metanol se aspiró. De este modo se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles del producto buscado con un rendimiento de 490 mg (p. f. 248 - 252°C). Después, 450 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (50 ml) y se mezclaron con una solución etanólica de ácido cítrico también caliente (384 mg, 2 mmol en 10 ml). Ya a la temperatura de ebullición precipitó un sólido cristalino. La carga se dejó reposar durante 15 horas a aproximadamente 5°C para completar la cristalización. El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropiran[3,4-b]indol con un rendimiento de 550 mg (sólido blanco, p. f. 226 - 228°C).

**Ejemplo de referencia 50: Metanosulfonato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-ditiafluoreno**

Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexanona (353 mg, 1,5 mmol) y 2-(benzo[b]tiofen-3-il)etanotiol (297 mg en 11,5 ml solución, 1,5 mmol) en DCM absoluto (20 ml). A continuación, se añadió ácido metanosulfónico (194,5 µl, 3,0 mmol). La carga se agitó durante 24 horas a TA. La mezcla de reacción se combinó con otros 100 µl de ácido metanosulfónico y se agitó de nuevo durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción transparente se combinó con agua (4 ml) y se agitó durante 1 hora. En este tiempo se produjo un precipitado. El precipitado se aspiró, se lavó con agua (2 x 1 ml) y dietil éter y se secó. El sólido blanco consistía en el metanosulfonato de 1,1-(3-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)pentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-ditiafluoreno (262 mg, p. f. 256 - 258°C).

**Ejemplo de referencia 51: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-ditiafluoreno**

Bajo argón se cargaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (326 mg, 1,5 mmol) junto con 2-(benzo[b]tiofen-3-il)etanotiol (297 mg, 1,5 mmol) en diclorometano absoluto (20 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (195 µl, 3,0 mmol). La carga se agitó durante 24 horas a TA. La mezcla de reacción se combinó con otros 100 µl de ácido metanosulfónico y se agitó de nuevo durante 20 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción transparente se combinó con agua (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Después se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 1M y se diluyó con DCM (5 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos se reunieron, se lavaron una vez con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de retirar el DCM por destilación, el residuo consistía en un sólido amarillo. Para purificarlo, se mezcló con etanol (5 ml) y se sometió a ebullición bajo reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar la carga a TA, se agitó durante 24 horas. El precipitado existente se aspiró, se lavó con etanol frío (3 x 2 ml) y se secó. De este modo se obtuvo una de las dos bases libres posibles del producto buscado (335 mg, beige, 57%) con un punto de fusión de 210 - 214°C. Después, 120 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (40 ml), se mezclaron con ácido cítrico (59,2 mg, 0,308 mmol, disuelto en 1 ml de etanol) y se agitaron durante 10 minutos a 65°C. Después de enfriar la carga a TA, ésta se agitó durante 20 horas. Dado que no se había producido ningún precipitado, el etanol se concentró hasta 2 ml y la carga se mezcló lentamente con dietil éter (30 ml). El sólido formado se aspiró, se lavó con dietil éter (3 x 2 ml) y a continuación se secó. Se obtuvieron 152 mg del citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-ditiafluoreno en forma de un sólido blanco (p. f. 125 - 128°C).

**Ejemplo de referencia 52: Citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-2-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno**

Se suspendió 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-ditiafluoreno (200 mg, 0,53 mmol) en ácido acético (3 ml), después se añadió gota a gota, bajo agitación, peróxido de hidrógeno al 30 por ciento (200 µl) y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con 5 ml de agua y se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5M. Se formó una suspensión que no se disolvía por completo, ni siquiera después de añadir EE (50 ml). El precipitado se aspiró, se lavó con agua (2 x 1 ml) y se desechó. La solución madre acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5M. Se produjo un precipitado blanco. El sólido se aspiró, se lavó con agua (1 x 2 ml) y éter (3 x 1 ml) y se secó. Se obtuvieron 76 mg de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno (p. f. 188 - 192°C). Después, 61 mg de este compuesto se disolvieron en etanol caliente (8 ml), se mezclaron con ácido cítrico (32,8 mg, 0,17 mmol) y se agitaron durante 10 minutos a 65°C. Después de enfriar la carga a TA, ésta se agitó durante 20 horas. Dado que sólo se había depositado una cantidad muy pequeña de precipitado, el etanol se concentró hasta 2 ml y la carga se mezcló lentamente con éter (30 ml). El sólido formado se aspiró, se lavó con éter (3 x 2 ml) y a continuación se secó. Se obtuvieron 74 mg del citrato de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-2-oxo-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno (sólido blanco, p. f. 162 - 167°C).

#### 15 **Ejemplo de referencia 53: 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-ditiafluoreno**

Se disolvió 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (3,47 g, 25 mmol) y triptamina (2,40 g, 15 mmol) en metanol seco (150 ml) bajo argón. Después de 24 horas de reacción, se retiró metanol por destilación y el residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano (150 ml). La mezcla de reacción se combinó con ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó durante 2 horas a TA. Para la elaboración, la carga se diluyó con agua (100 ml) y se ajustó a un valor pH 11 con NaOH (5 mol/l). Después de añadir EE (70 ml), al agitar la mezcla precipitó un sólido blanco, que se aspiró a través de un filtro de vidrio fritado. El sólido se lavó con agua (5 x 20 ml) y se secó. Se trataba de una mezcla de los diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametilen)-3,4-dihidro-1*H*-2,9-ditiafluoreno (15% apolar:85% polar), que se obtuvo en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 195 - 200°C y un rendimiento de 3,0 g.

#### 25 **Preparación de los componentes utilizados**

Trimetilsilil éter - Instrucciones generales según el Ejemplo de 3-(2-trimetilsilaniloxietil)-1*H*-indol

Se cargó triptofol (4,83 g, 30 mmol) en THF seco (80 ml) y se mezcló a TA en primer lugar con hexametildisilazano (30 ml, 141 mmol) y a continuación con clorotrimetilsilano (8 ml, 62,6 mmol). La carga se agitó durante 20 horas a TA. El THF se retiró por destilación y el residuo se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se produjo la reacción básica. La solución acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente, se obtuvo trimetilsilil éter con un rendimiento de 6,99 g en forma de un sólido cristalino (p. f. 47 - 48°C).

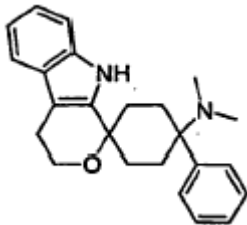
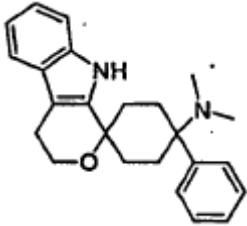
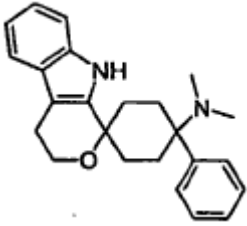
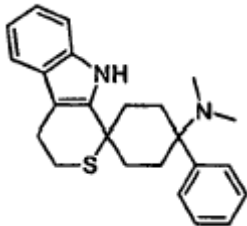
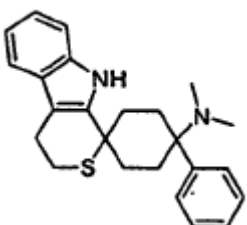
2-(benzofuran-3-il)-etanotiol

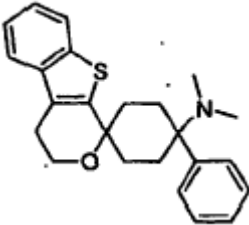
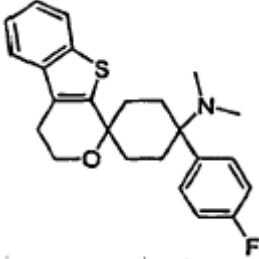
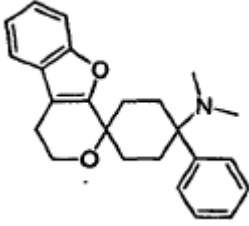
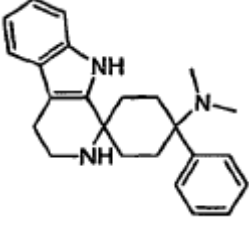
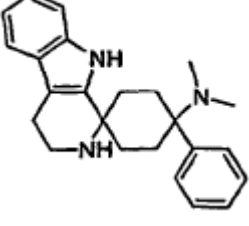
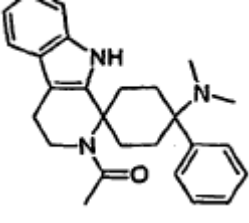
Se suspendió dibromuro de trifenilfosfano (5,52 g, 14,4 mmol) en acetonitrilo abs. (15 ml) bajo argón, se ajustó a una temperatura de 19°C en un baño de agua y se mezcló con 2-(benzofuran-3-il)etanol (2,11 g, 13,1 mmol) en acetonitrilo abs. (7 ml) a lo largo de 15 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 19 y 21°C durante la adición. A continuación, la carga se dejó reposar durante 12 horas sin enfriamiento adicional. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró. El residuo obtenido se recogió en ciclohexano (20 ml) y se filtró a través de una capa de Kieselgel (15 g) de aproximadamente 3 cm de espesor. El Kieselgel se lavó con ciclohexano (5 x 20 ml) y el filtrado obtenido se concentró. Se obtuvieron 2,47 g de 3-(2-bromoetil)benzofurano en forma de un aceite amarillento. Se disolvió pentahidrato de tiosulfato de sodio (5,44 g, 21,9 mmol) en agua (22 ml) y se mezcló a lo largo de 10 minutos, bajo agitación, con 3-(2-bromoetil)benzofurano (2,90 g, 12,9 mmol) disuelto en etanol (40 ml). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a ebullición bajo reflujo durante 4 horas. Para la elaboración, el etanol contenido en la mezcla de disolventes se retiró por destilación al vacío. El residuo acuoso se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron en un evaporador rotativo. El residuo blanco amarillento así obtenido (3,63 g) consistía en la sal sódica del S-[2-(benzofuran-3-il)etil] éster de ácido tiosulfúrico ("Buntesalz") y contenía una cantidad residual indefinida de agua. La reacción subsiguiente para obtener el tiol se levó a cabo sin purificación adicional. Los 3,63 g de la sal sódica de S-[2-(benzofuran-3-il)etil] éster de ácido tiosulfúrico obtenidos se suspendieron bajo argón en ácido fosfórico al 50% en masa (60 ml). A continuación, la mezcla de reacción obtenida se cubrió con una capa de dietil éter (75 ml) y se calentó bajo reflujo y bajo agitación intensa (7 horas), hasta que ya no se pudo ver ningún sólido en la fase acuosa. Después de enfriar la carga, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (4 x 15 ml). Las fases etéricas reunidas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de retirar el dietil éter (aceite amarillento, 1,71 g) contenía, según NMR, aproximadamente un 80% del 2-(benzofuran-3-il)etanotiol deseado, que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

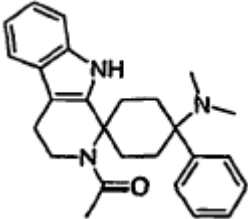
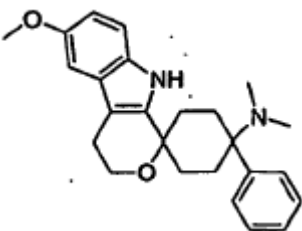
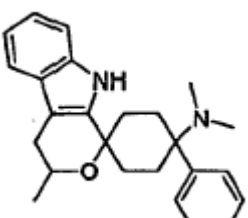
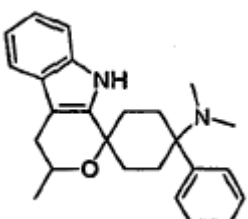
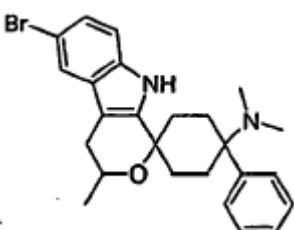
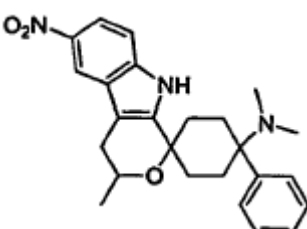
3-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-5-ol (5-hidroxitriptofol)

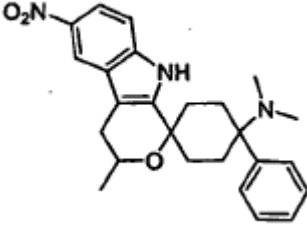
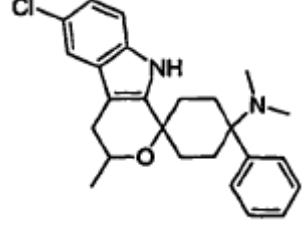
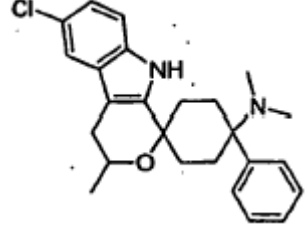
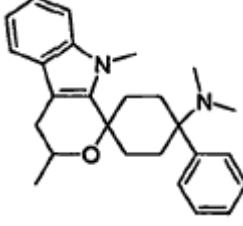
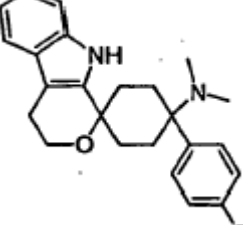
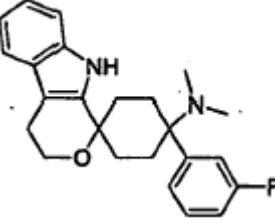
- 5 Bajo argón se cargó ácido 5-hidroxiindol-3-acético (1,91 g, 10 mmol) en DCM (40 ml), se enfrió a -78°C y se mezcló bajo agitación a lo largo de 20 minutos con hidruro de diisopropilaluminio (0,2M en tolueno, 40 ml, 48 mmol). Una vez finalizada la adición del agente reductor, se dejó que la carga alcanzara la TA en un plazo de 5 horas y a continuación se dejó reposar durante otra hora a TA. Para la elaboración, la mezcla de reacción se combinó con cuidado con metanol (2 ml). La masa, que antes era continuamente sólida, se hizo líquida de nuevo durante la adición. Después se añadió a la carga una disolución saturada de NaCl (10 ml) poco a poco. La mezcla obtenida se dejó reposar a lo largo de la noche y después se aspiró a través de tierra de diatomeas. La torta de filtración se lavó con un total de 400 ml de DCM. El filtrado se secó con sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 730 mg de 3-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-5-ol (p. f. 98 - 201°C).
- 10

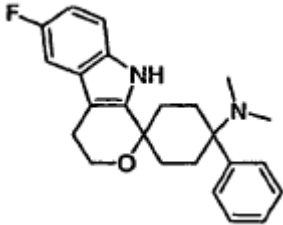
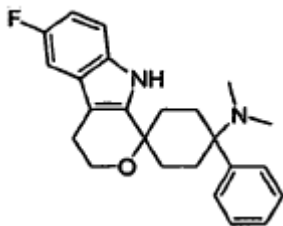
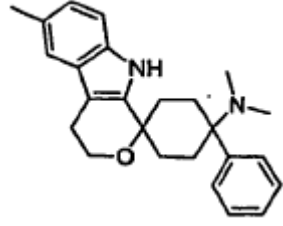
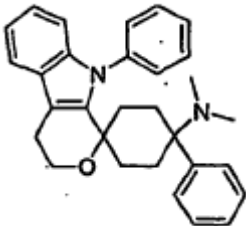
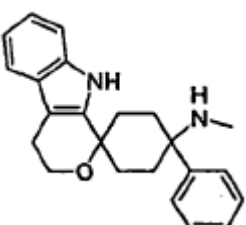
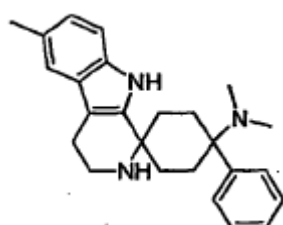
## Sinopsis de ejemplos de referencia

Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
1		Clorhidrato	Diastereoisómero apolar
2		Clorhidrato	Diastereoisómero polar
3		Hemicitrato	Diastereoisómero apolar
4		Hemicitrato	Diastereoisómero apolar
5		Citrato	Diastereoisómero polar

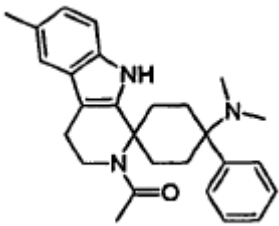
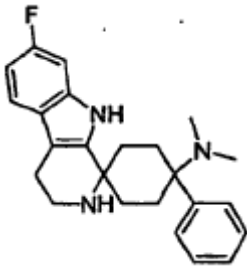
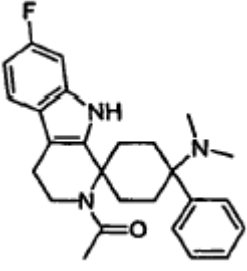
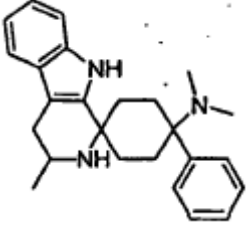
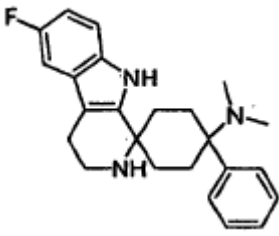
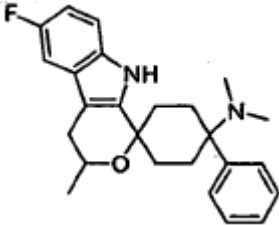
Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
6		Tarrato	Uno de 2 diastereoisómeros
7		Triflato	Uno de 2 diastereoisómeros
8		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros
9		Diclorhidrato	Diastereoisómero apolar:polar 70:30
10		Diclorhidrato	Diastereoisómero polar
11		Clorhidrato	Diastereoisómero apolar

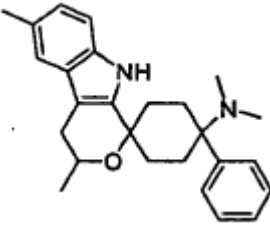
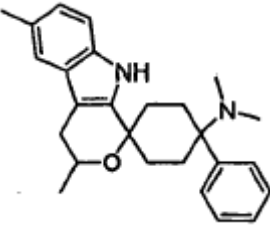
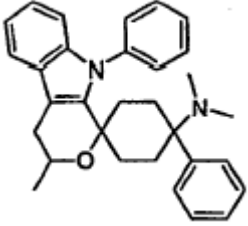
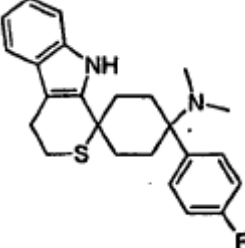
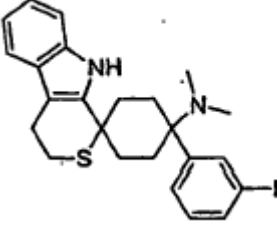
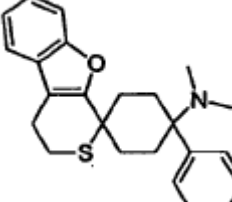
Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
12		Clorhidrato	Diastereoisómero polar
13		Clorhidrato	Diastereoisómero apolar
14		Hemicitrato	Diastereoisómero apolar
15		Citrato	Diastereoisómero polar
16		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros
17		Citrato	Diastereoisómero apolar

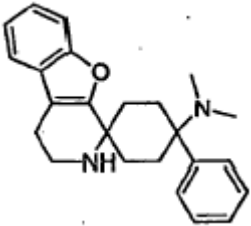
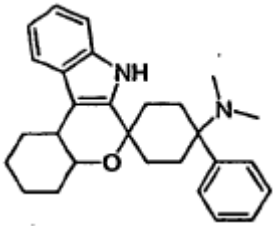
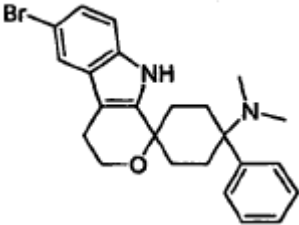
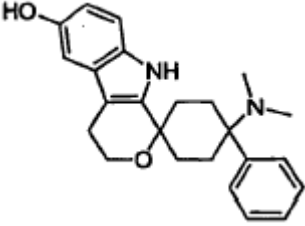
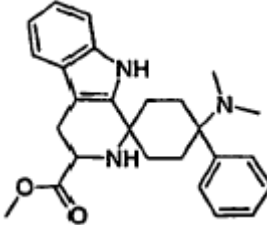
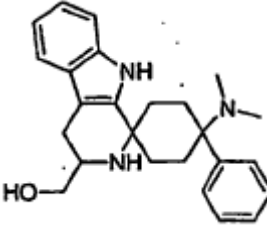
Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
18		Citrato	Diastereoisómero polar
19		Citrato	Diastereoisómero apolar
20		Citrato	Diastereoisómero polar
21		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
22		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros
23		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros

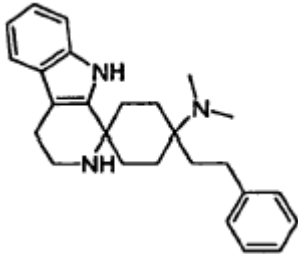
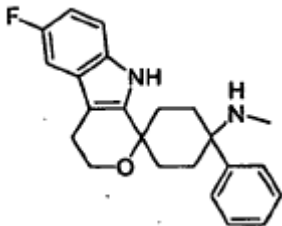
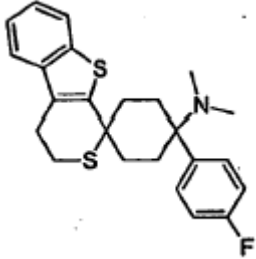
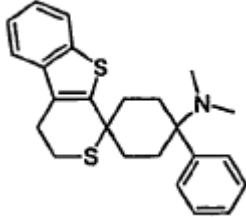
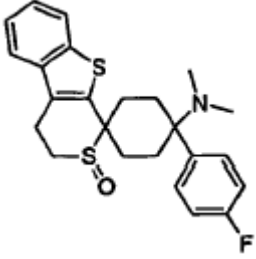
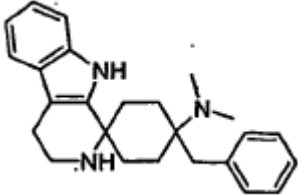
Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
24		Hemicitrato	Diastereoisómero apolar
25		Hemicitrato	Diastereoisómero polar
26		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros
27		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
28		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros
29		Citrato	Diastereoisómero polar



Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
30		Citrato	Diastereoisómero polar
31		Citrato	Diastereoisómero polar
32		Citrato	Rotámero diastereoisómero apolar
33		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
34		Diclorhidrato	Mezcla de los diastereoisómeros
35		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros

Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
36		Hemicitrato	Diastereoisómero apolar
37		Citrato	Diastereoisómero polar
38		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
39		Metanosulfonato	Uno de 2 diastereoisómeros
40		Metanosulfonato	Uno de 2 diastereoisómeros
41		Citrato	

Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
42		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
43		Citrato	Mezcla de diastereoisómeros
44		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros
45		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
46		Citrato	Diastereoisómero apolar:polar 70:30
47		Citrato	Diastereoisómero apolar:polar 30:70

Ej. Ref. nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
48		Base	
49		Hemicitrato	Uno de 2 diastereoisómeros
50		Metanosulfonato	Uno de 2 diastereoisómeros
51		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
52		Citrato	Uno de 2 diastereoisómeros
53		Base	Diastereoisómero apolar:polar 15:85

**Análisis de la eficacia de los compuestos de referencia**

Los datos recogidos en los siguientes ensayos y modelos están resumidos en la Tabla 1.

*Medición de la unión a ORL1*

5 Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión al receptor con <sup>3</sup>H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células ORL1 CHO recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La concentración de <sup>3</sup>H-nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 µg de proteína de membrana por cada 200 µl de carga en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y EDTA 1 mM. La unión con el receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), mediante una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K<sub>i</sub> nanomolar o en % de inhibición con c = 1 µM.

*Medición de la unión a µ*

15 La afinidad de receptor por el receptor opiáceo-µ humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, series de diluciones del derivado de ciclohexano espirocíclico sustituido a ensayar en cada caso se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 µg proteína por 250 µl de carga de incubación) de células K1 CHO, que expresan el receptor opiáceo-µ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [<sup>3</sup>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 µl. Como tampón de incubación se utilizaron 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 25 µmol/l de naloxona. Después de transcurrir noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se midió en un β-counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor opiáceo-µ humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 µmol/l, y se indicó como inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calcularon en parte las concentraciones de inhibición IC<sub>50</sub>, que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. A través de una conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores K<sub>i</sub> para las sustancias de ensayo.

*Prueba de analgesia en el test Writhing en ratones*

35 El análisis de la eficacia analgésica se llevó a cabo en ratones mediante el test Writhing inducido por fenilquinona (modificado según I. C. Hendershot y J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240). Para ello se utilizaron ratones NMRI macho con un peso de 25 a 30 g. Se formaron grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de administración intravenosa de los compuestos a analizar, recibieron una administración vía intraperitoneal de 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de fenilquinona al 0,02% (Phenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución mediante adición de un 5% en peso de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador de pulsador se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por dolor (denominados reacciones Writhing, es decir, presión del cuerpo con extensión de las extremidades traseras) de 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales a los que sólo se les administró una solución fisiológica de cloruro sódico. 45 Todas las sustancias se analizaron en la dosis estándar de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de las reacciones Writhing por una sustancia se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = \frac{\text{Reacciones Writhing animales tratados}}{\text{Reacciones Writhing animales control}} \times 100$$

50 Para algunas sustancias se calcularon los valores ED<sub>50</sub> con un margen de confianza de un 95% mediante análisis de regresión a partir de la disminución de las reacciones Writhing dependientes de la dosis en comparación con grupos de control de fenilquinona analizados paralelamente (programa de evaluación Martens EDV Service, Eckental).

*Prueba de analgesia en el ensayo "Tail-Flick" (coletazo) en ratones*

Los ratones se colocaron individualmente en una jaula de ensayo y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado de una lámpara eléctrica (tipo tail-flick 55/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal modo que el tiempo transcurrido desde el momento de encender la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de dolor) fuera de 3 a 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración de las soluciones que contenían el compuesto de referencia o de las soluciones comparativas correspondientes, los ratones se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de cinco minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio previo al ensayo.

A continuación se administraron vía intravenosa las soluciones del compuesto de fórmula general I de referencia y las soluciones comparativas. La medición del dolor se llevó a cabo en cada caso 10, 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el aumento de la latencia del dolor (% del efecto antinociceptivo máximo posible) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

El tiempo  $T_0$  es el tiempo de latencia antes de la administración, el tiempo  $T_1$  es el tiempo de latencia después de la administración de la combinación de principios activos y el tiempo  $T_2$  es el tiempo de exposición máximo (12 segundos).

**Tabla 1**

Ej. Ref. n°	ORL1 Ki [nM] o % inhib. [1 µM]	µ Ki [nM] o % inhib. [1 µM]	Writhing (ratón, i.v.) ED <sub>50</sub> [mg/kg] o % inhib. (dosis [mg/kg])	Tail Flick (ratón, i.v.) ED <sub>50</sub> [mg/kg] o % inhib. (dosis [mg/kg])
1	0,3	0,6		0,0035
2		310		
3	0,6	1,3		0,0182 (i.p.)
4	3,7	3,1		
6		53 %		
7		76 %		
8		80 %	89 % (10)	
9	0,26	0,36		94 % (1)
10	3,4	4,5		
11	2,9	4,4		
12	2,4	2,2		67 % (0,1)
13	5,8	2,0	0,0033	0,02
14	1,2	12,0		0,029
15	42,0	58,0		
16	23,0	14,0		
17	70,0	6,6		
18	29,0	25,0		
19	91 %	95 %		
20	56 %	75 %		
21	3,2	7,2		100 % (0,1)
22	3,2	7,2		100 % (0,1)
23	1,2	2,1		0,018
24	2,9	1,5		0,019
25	22,0	12,0		100 % (1)
26	4,5	2,7		0,039
28	1,4	1,2		0,042
29	32,0	15,0		
30	58 %	99 %		
31	6,9	17,0		
32	1,1	1,7		100 % (0,1)
33	0,5	0,5		100 % (1)
34	1,4	0,7		89 % (1)
35	83,0	61,0		
36	4,4	14,0		100 % (1)
37	56 %	90 %		

Ej. Ref. nº	ORL1 Ki [nM] o % inhib. [1 µM]	µ Ki [nM] o % inhib. [1 µM]	Writhing (ratón, i.v.) ED <sub>50</sub> [mg/kg] o % inhib. (dosis [mg/kg])	Tail Flick (ratón, i.v.) ED <sub>50</sub> [mg/kg] o % inhib. (dosis [mg/kg])
38		43 %		
39		90 %		
40	55 %	100 %		
42	75 %	86 %		
43	91 %	96 %		
44	52,0	19,0		
45	1,6	1,1		0,013
46	0,9	2,3		
47	99 %	2,7		
49	10,0	6,8		0,22
52	62,0	58,0		
53	1,1	0,6		

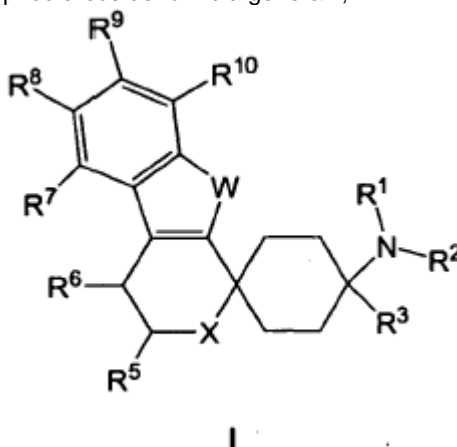
**Ejemplo de referencia 54: Solución parenteral de un derivado de ciclohexano espirocíclico**

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

5

## REIVINDICACIONES

1. Derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I,



5 donde

- $R^1$  y  $R^2$  representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C<sub>1-5</sub>) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, o CHO; o los grupos  $R^1$  y  $R^2$  representan juntos  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CH}_2\text{CH}_2$  o  $(\text{CH}_2)_{3-6}$ ; siendo  $R^{11}$  igual a H; o alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido;
- 10  $R^3$  representa alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;
- 15 W representa  $\text{NR}^4$ , O o S; siendo  $R^4$  igual a H, alquilo(C<sub>1-5</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido;
- $R^5$  representa (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 20  $R^6$  representa H; F, Cl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ; alquilo(C<sub>1-5</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;
- 25  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ; alquilo(C<sub>1-5</sub>), (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C<sub>1-3</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado;
- 30 siendo  $R^{13}$  igual a H, alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; o (hetero)cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido;
- 35  $R^{14}$  y  $R^{15}$  significan, independientemente entre sí, H, alquilo(C<sub>1-5</sub>), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  forman juntos  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{CH}_2\text{CH}_2$  o  $(\text{CH}_2)_{3-6}$ , siendo  $R^{16}$  igual a H o alquilo(C<sub>1-5</sub>) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido;
- X representa O, S, SO o  $\text{SO}_2$ ;
- 40 donde
- por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo" se entiende la sustitución de uno o más grupos hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN,  $\text{NH}_2$ , NH-alquilo, NH-(hetero)cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)<sub>2</sub>, N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(alquilo-OH)<sub>2</sub>,  $\text{NO}_2$ , SH, S-alquilo, S-(hetero)cicloalquilo, S-alquil-OH; S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-(hetero)cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=S)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)-(hetero)cicloalquilo, C(=S)-(hetero)cicloalquilo,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ -alquilo,
- 45



C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-(hetero)cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, C(=O)N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, SO-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H o (hetero)cicloalquilo; y por el concepto “sustituido de forma simple o múltiple” en relación con “arilo” y “(hetero)cicloalquilo” se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo, NH-(hetero)cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)<sub>2</sub>, N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(alquilo-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo, S-(hetero)cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-(hetero)cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=S)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)-(hetero)cicloalquilo, C(=S)-(hetero)cicloalquilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-(hetero)cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, C(=O)N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, S(O)-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>, =O, =S; alquilo, (hetero)cicloalquilo o heteroarilo;

por el concepto “sustituido de forma simple o múltiple” en relación con “heteroarilo” se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-(hetero)cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilarilo)<sub>2</sub>, N(alquilheteroarilo)<sub>2</sub>, N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(alquil-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo, S-(hetero)cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-(hetero)cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=S)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)-(hetero)cicloalquilo, C(=S)-(hetero)cicloalquilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-(hetero)cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, C(=O)N((hetero)cicloalquilo)<sub>2</sub>, S(O)-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>, =O, =S; alquilo, (hetero)cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo;

la expresión “arilo” significa un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos, pudiendo los grupos arilo estar condensados en caso dado con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos;

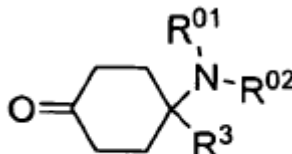
la expresión “heteroarilo” representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene como mínimo 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, siendo los heteroátomos, iguales o diferentes, nitrógeno, oxígeno o azufre y pudiendo el heterociclo también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico; la expresión “(hetero)cicloalquilo” representa un hidrocarburo cíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo los hidrocarburos estar saturados o insaturados, pero no aromáticos, y pudiendo uno o dos átomos de carbono ser sustituidos en caso dado por un heteroátomo S, N u O;

en forma de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

2. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizados porque R<sup>3</sup> representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple en el anillo o no sustituido.
3. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizados porque R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C<sub>1-5</sub>) ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, piridilo o fenilo.
4. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, independientemente entre sí, H o CH<sub>3</sub>, no siendo R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales a H al mismo tiempo.
5. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R<sup>3</sup> representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple en el anillo o no sustituido; en particular fenilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-

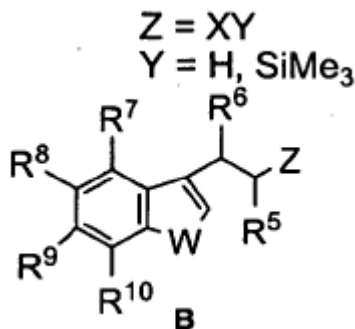
fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo; de forma totalmente preferente fenilo, bencilo, fenetilo, 4-fluorofenilo y 3-fluorofenilo.

6. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque  $R^1$  y  $R^2$  significan  $CH_3$  y  $R^3$  significa fenilo.
- 5 7. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque W significa  $NR^4$ , siendo  $R^4$  igual a H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo, y X significa O.
8. Procedimiento para la preparación de derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque un educto de fórmula general A



A

- 10 en la que los grupos  $R^{01}$  y  $R^{02}$  tienen el significado indicado para  $R^2$  y además pueden representar un grupo protector, se somete a reacción bajo adición de ácido, o de sus trimetilsilil ésteres, en un disolvente adecuado, con un educto de fórmula general B



teniendo los grupos  $R^1$ - $R^{10}$  los significados indicados en la reivindicación 1.

- 15 9. Procedimiento para la preparación de derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1 en los que X significa SO o  $SO_2$ , caracterizado porque un derivado de ciclohexano espirocíclico en el que X significa S se oxida por bajo adición de un compuesto oxidante.
- 20 10. Medicamento que contiene como mínimo un derivado de ciclohexano espirocíclico según una de las reivindicaciones 1 a 7, en caso dado en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus solvatos, y que en caso dado también contiene aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 25 11. Utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según una de las reivindicaciones 1 a 7, en caso dado en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales; o en forma de sus solvatos, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 30 12. Utilización de un derivado de ciclohexano espirocíclico según una de las reivindicaciones 1 a 7 para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con
- 35

un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción de opioides.

- 5 **13.** Utilización según la reivindicación 11, caracterizada porque el dolor es dolor agudo, neuropático o crónico