

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 338**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)

**C07D 295/073** (2006.01)

**C07D 295/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2013 PCT/EP2013/063989**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14006071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2013 E 13734724 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2870145**

54 Título: **Derivados de indeno, su preparación y uso como medicamentos**

30 Prioridad:

**03.07.2012 EP 12382268**

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

**07.04.2017**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221  
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**ALCALDE-PAIS, MARÍA, DE LAS ERMITAS;  
ALMANSA-ROSALES, CARMEN;  
DÍAZ-FERNÁNDEZ, JOSÉ-LUÍS;  
MESQUIDA-ESTEVEZ, MARÍA, DE LES NEUS y  
PALOMA-ROMEU, LAURA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 608 338 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 indeno, su preparación y uso como medicamentos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indeno que tienen una gran afinidad por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1, así como al procedimiento de preparación de los mismos, a composiciones que los comprenden y a su uso como medicamentos.

**Antecedentes de la invención**

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada enormemente en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma ( $\sigma$ ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento, tales como distonía y discinesia tardía y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y en enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al*, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptores sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)-SKF-10047, (+)-ciclazocina y (+)-pentazocina y también por algunos narcolépticos, tales como haloperidol.

20 "El/los receptor(es) sigma" como se usa(n) en la presente solicitud se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: este sitio de unión representa una proteína típica diferente de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otras familias de neurotransmisores o receptores de hormonas conocidas (G. Ronsisvalle *et al*. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

25 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

30 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo digestivo, etc.) así como en el desarrollo embrionario a partir de sus fases más tempranas y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos compuestos farmacológicos, tales como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser *et al* (1991) Neurotransmissions 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. *et al*, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) Pharmaceutica Acta Helvetiae 74: 211-218].

40 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos mamíferos adultos (por ejemplo sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón, etc.). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes de una nueva ruta de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta ruta parece consistir en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

45 Los agonistas de receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de p-glucoproteína, de modo que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que agonistas de receptores sigma-2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumor mamario resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico.

50 Por tanto, pueden usarse agonistas de receptores sigma-2 como agentes antineoplásicos a dosis que inducen la apoptosis o a dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurotóxicos típicos. De hecho, se ha encontrado que antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia retardada que aparecen en pacientes

debido a tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

5 No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta a neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han insinuado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalémicos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Se han notificado diferentes ligandos de receptores sigma.

15 Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/098961 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

También se divulgaron derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados de pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica sobre receptores sigma.

El documento WO2009071657 también notifica compuestos triazólicos tricíclicos que tienen buena actividad hacia los receptores sigma.

20 Se han divulgado algunos derivados de indeno con actividad terapéutica en la técnica anterior, por ejemplo las patentes US 6025394, US 5958982, US 5965619, US 6028116, US 2001/0006965 y US 2001/0020020 describen que derivados de indeno son adecuados para tratar psoriasis, acné, sarcoidosis, lesiones precancerosas y neoplasias, así como retinopatía diabética y degeneración macular. El efecto terapéutico de estos compuestos parece originarse en su acción inhibitoria sobre una fosfodiesterasa específica de GMPc (GMPc PDE) como se describe en la patente US 6177471. Ninguna de estas referencias divulga los derivados de indeno de la presente invención. Además ninguna de estas referencias sugiere que derivados de indeno puedan ser activos hacia los receptores sigma.

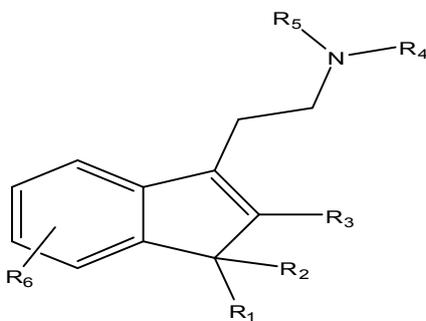
30 El documento WO2007054257 también notifica derivados de indeno con actividad terapéutica, concretamente actividad hacia receptores de 5-HT6. Sin embargo, estos indenos son diferentes de los de la presente invención ya que están siempre sustituidos con un grupo sulfonamido en el anillo de benceno del resto indeno.

No obstante, existe todavía una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades de "conversión en fármaco", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

### 35 Sumario de la invención

La presente invención divulga compuestos novedosos con gran afinidad por receptores sigma que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

Específicamente, un objeto de la presente invención son derivados de indeno novedosos de fórmula general (I):



(I)

40 Otro objeto de la invención son los diferentes procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

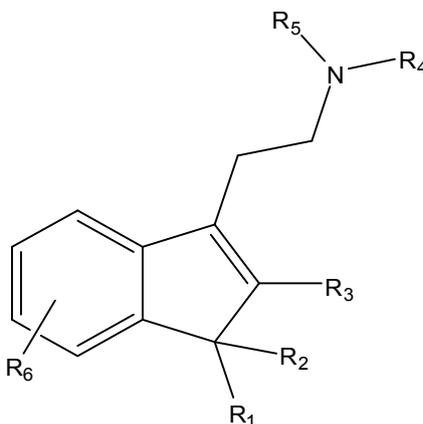
Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento o la

profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por receptores sigma, especialmente enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para los que los compuestos de la invención son eficaces, pueden citarse diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos de la invención son muy buenos y son especialmente eficaces para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

También son un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar adaptadas con el fin de administrarse mediante cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, tal como por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede estar adaptada para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

### Descripción detallada de la invención

La invención se refiere en primer lugar a un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que

**R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical C<sub>1-10</sub> alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición de que **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** sean siempre idénticos;

**R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** junto con el nitrógeno puente forman un heterocicloalquilo C<sub>3-9</sub>, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo y opcionalmente sustituido con un radical C<sub>1-10</sub> alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado o con un grupo arilo opcionalmente monosustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub> o un halógeno;

**R<sub>6</sub>** es un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, -F, -Cl, -I, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -N(C=O)OR', -NHR', -NR'R'', por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;

o una sal, un estereoisómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

“Halógeno” o “halo”, como se refieren en la presente invención, representa flúor, cloro, bromo o yodo.

“Radicales alifáticos C<sub>1-10</sub>”, como se refieren en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos y pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, según se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo, alquenoilo y alquinilo. Los radicales alifáticos preferentes según la presente invención incluyen pero no se restringen a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, butinilo,

1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Sustituyentes preferentes para radicales alifáticos, según la presente invención, son un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -NHR', -NR'R'', por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado.

“Radicales alquilo”, como se refieren en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos. Alquilo C<sub>1-6</sub> como se expresa en la presente invención significa un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

10 “Radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub>”, como se refiere en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados, que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos. En estos radicales, por ejemplo cicloalquilo C<sub>3-4</sub> representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> representa cicloalquilo C3, C4 o C5, etc. Los ejemplos para radical cicloalquilo incluyen preferentemente pero no se restringen a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, terc-butilo, adamantilo, noradamantilo. Radicales cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, según se define en la presente invención, son opcionalmente  
15 o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -NHR', -NR'R'', por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representan independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado.

20 “Heterocicloalquilo”, como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados que tienen de 3 a 9 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos y que tienen al menos un heteroátomo en su estructura seleccionado de S, N u O. Radicales heterocicloalquilo como se refieren en la presente invención pueden opcionalmente contener al menos una insaturación pero no pueden ser ciclos aromáticos. Los ejemplos para radical heterocicloalquilo incluyen  
25 preferentemente pero no se restringen a pirrolina, pirrolidina, pirazolina, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-tiopirano, dioxano, dioxolano, oxatiolano, oxazolidina, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano o diazepano. Radicales heterocicloalquilo, según se define en la presente invención, son opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, -F, -  
30 Cl, -I, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -NHR', -NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado.

Un “radical arilo”, como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en uno solo de los anillos. Estos radicales arilo  
35 pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, -F, -Cl, -I, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -N(C=O)OR', -NHR', -NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos preferentes de radicales arilo incluyen pero no están restringidos a radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antraceniilo, que pueden estar opcionalmente mono o  
40 polisustituidos, si no se define lo contrario.

Un “radical heteroarilo” se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados  
45 independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NHR', NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado. Los ejemplos preferentes de heteroarilos incluyen pero no se restringen a furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, triazol, pirazol, isoxazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.  
50

El término “condensado” según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos, por lo que los términos “anillado” o “fusionado” se usan también por los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

55 El término “sistema de anillos” según la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituidos. Dichos sistemas de anillos pueden estar condensados con otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

“Radicales/grupos ciclico” o “sistemas cíclicos”, según se definen en la presente invención, comprenden cualquier

sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contengan opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que estén opcionalmente al menos monosustituídos. Los grupos ciclilo o sistemas cíclicos comprenden preferentemente sistemas de anillos de arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo y/o espiro.

- 5 “Radicales/grupos heterociclilo” o “sistemas heterocíclicos”, según se define en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que estén opcionalmente al menos monosustituídos y que contengan al menos un heteroátomo como miembro de anillo. Heteroátomos preferentes para estos grupos heterociclilo son N, S u O. Sustituyentes preferentes para radicales heterociclilo, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH, OH, SO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxilo, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y/o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

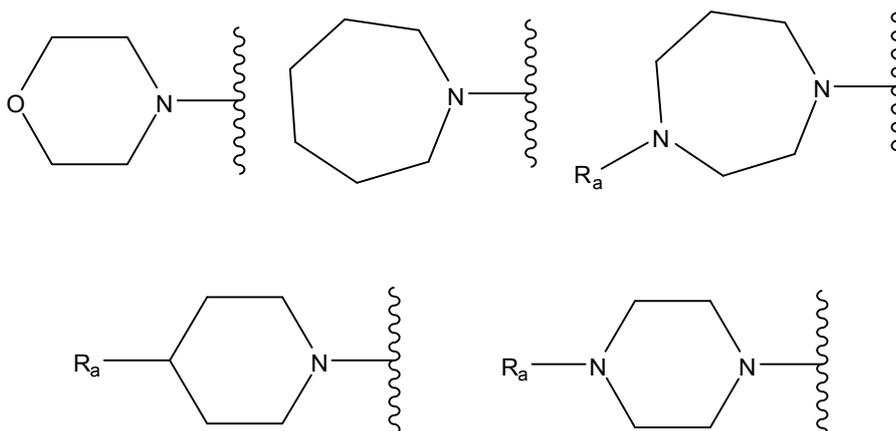
El término “sal” debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este asume una forma iónica o está cargado y acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Por esto también debe entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados mediante interacciones iónicas.

- 15 El término “sal fisiológicamente aceptable” o “sal farmacéuticamente aceptable” debe entenderse en particular, en el contexto de esta invención, como sal (según se definió anteriormente) formada bien con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente -especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos- o bien con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente -especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclorhidrato o clorhidrato, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos y con NH<sub>4</sub>.

El término “solvato” debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención, en la que este compuesto se ha unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (lo más probablemente a un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

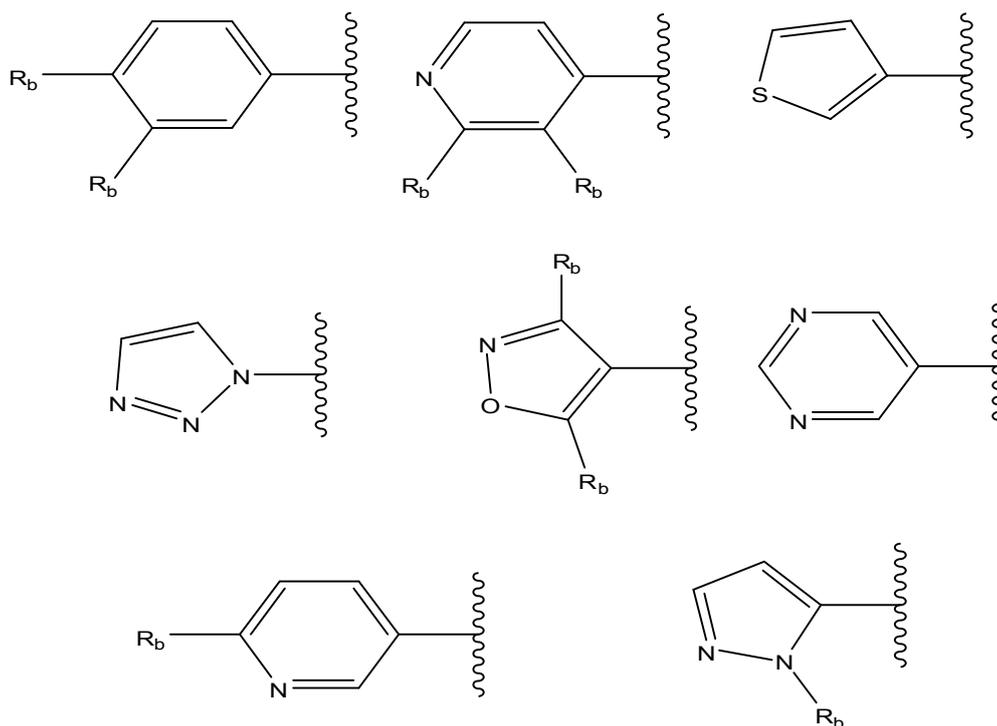
- 30 En una realización preferente particular de la invención **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización preferente de la invención **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** junto con el nitrógeno puente forman un grupo seleccionado de:



- 35 en las que cada R<sub>a</sub> se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno.

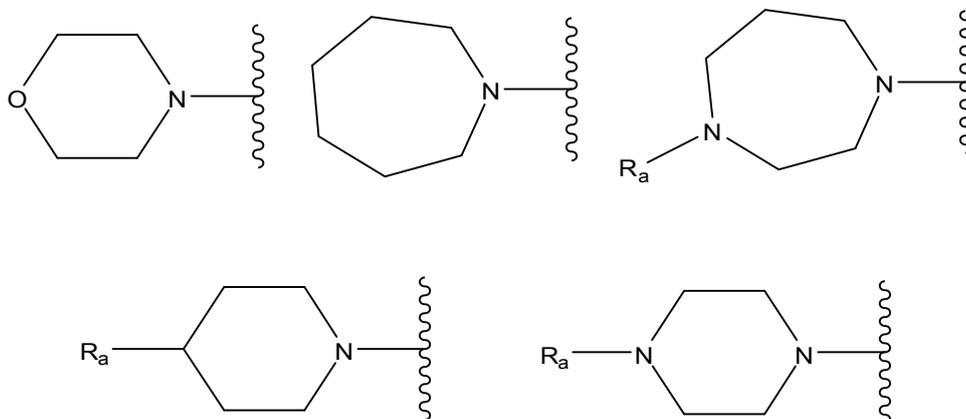
En otra realización preferente adicional de la invención **R<sub>6</sub>** es un grupo seleccionado de:



en las que cada  $R_b$  se selecciona independientemente de H, un alquilo  $C_{1-6}$ , un halógeno o un grupo -OR' en el que R' representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado.

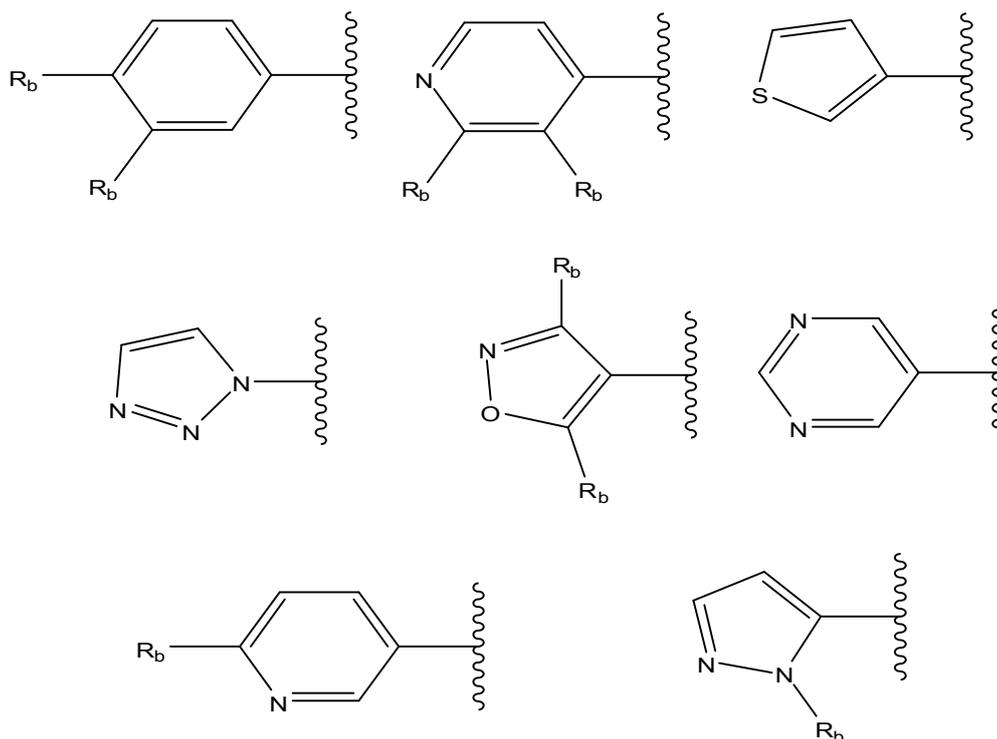
5 La realización preferente de la invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R_4$  y  $R_5$  junto con el nitrógeno puente forman un grupo seleccionado de:



en las que cada  $R_a$  se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno;

10  $R_6$  es un grupo seleccionado de:



en las que cada  $R_b$  se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un halógeno o un -OR' en el que R' representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado.

En variantes preferentes de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) se selecciona de:

- 5 [1] maleato de 4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [2] clorhidrato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)azepano,
- [3] maleato de 4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [4] maleato de 1-(2-(7-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [5] maleato de 1-metil-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- 10 [6] maleato de 1-fenil-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [7] maleato de 1-(3-clorofenil)-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [8] maleato de 1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperidina,
- [9] maleato de 1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)azepano,
- [10] maleato de 4-fenil-1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperidina,
- 15 [11] maleato de 4-(2-(2-metil-7-fenil-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [12] maleato de 1-metil-4-(2-(2-metil-7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [13] maleato de 4-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [14] maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-fenilpiperazina,
- [15] maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)piperidina,
- 20 [16] maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [17] maleato de 1-(2-(7-(3-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [18] maleato de 4-(2-(7-(3-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [19] maleato de 4-(2-(7-(3,4-diclorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,

- [20] maleato de 1-(2-(7-(3,4-diclorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 [21] maleato de 4-(2-(7-(4-metoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [22] maleato de 1-(2-(7-(4-metoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 [23] maleato de 1-(2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 5 [24] maleato de 4-(2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [25] maleato de 4-(2-(7-(tiofen-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [26] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(tiofen-3-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [27] maleato de 1-(2-(7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 [28] maleato de 3,5-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-inden-7-il)isoxazol,  
 10 [29] maleato de 5-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-inden-7-il)pirimidina,  
 [30] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [31] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-1,4-diazepano,  
 [32] maleato de 1-metil-4-(2-(2-metil-7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [33] maleato de 1-(2-(7-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 15 [34] maleato de 4-(2-(7-(piridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [35] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [36] maleato de 1-(2-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 [37] maleato de 1-(2-(7-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 [38] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 20 [39] maleato de 4-(2-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [40] maleato de 1-metil-4-(2-(6-piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [41] maleato de 1-(2-(6-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,

o un solvato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Así, cualquier compuesto dado al que se hace referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible estereoisomerismo o isomerismo geométrico alrededor del doble enlace, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros cis y trans). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser el mismo que, o diferente a, el estereoisomerismo de los demás dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.  
 30  
 35

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

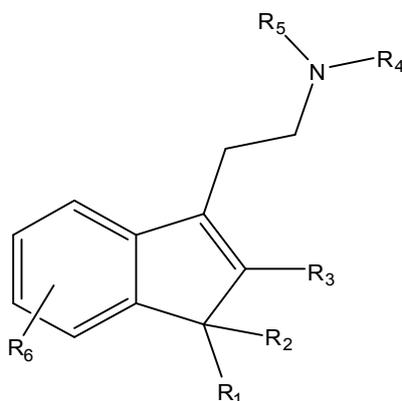
40 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también tienen la intención de incluir formas marcadas isotópicamente, es decir, compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazamiento de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazamiento de al menos un carbono por carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , o el reemplazamiento de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$   
 45 están dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otras cosas, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores y no incluyendo ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferentemente superiores al 50 %, más preferentemente superiores al 70 %, lo más preferentemente superiores al 90 %. En una realización preferente ello es superior al 95 % del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado dos procedimientos para obtener todos los derivados del compuesto de la invención, en el presente documento los procedimientos se explicarán a continuación en los procedimientos A y B.

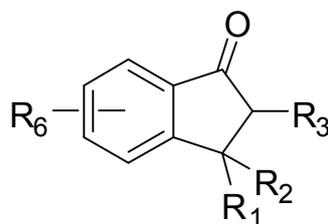
#### Procedimiento A

En un primer procedimiento, se preparan compuestos de fórmula general (I):



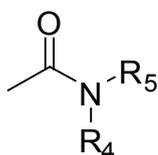
(I)

15 en la que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>**, **R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, mediante reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



(II)

y un compuesto de fórmula general (III):

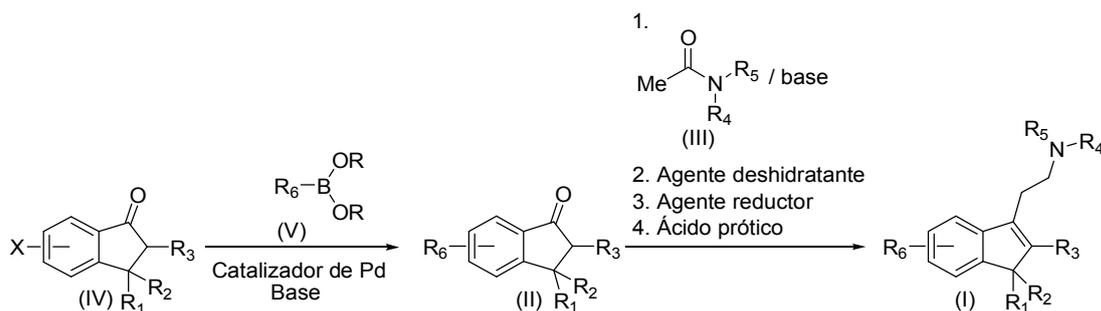


(III)

en presencia de una base en un disolvente inerte, seguida por una reducción en presencia de un ácido prótico y un agente deshidratante.

25 La ruta general para la síntesis de compuestos de fórmula (I) mediante el procedimiento A se representa en el esquema 1:

#### Esquema 1



El procedimiento para obtener los compuestos de fórmula (I) mediante el procedimiento A comprende una condensación de tipo aldol de un compuesto de fórmula (II) con acetamidas (III) en presencia de una base y un disolvente adecuado; seguido por reducción del grupo amida e isomerización.

- 5 Esta reacción se realiza en un disolvente inerte para la reacción, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetilformamida (DMF), etc. La base que se usa debe ser suficientemente fuerte como para quitar un hidrógeno del grupo acetilo, por ejemplo una base litiada fuerte, tal como diisopropilamida de litio (LDA), hexametilidisilazida de litio (LHMDS), butil-litio (BuLi), etc. El agente deshidratante puede seleccionarse de un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso, ácido p-toluenosulfónico o
- 10 soluciones acuosas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y ácido acético. El agente reductor puede seleccionarse de un hidruro inorgánico, por ejemplo hidruro de litio y aluminio o hidruro de aluminio y el ácido prótico de una solución de un ácido inorgánico, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado.

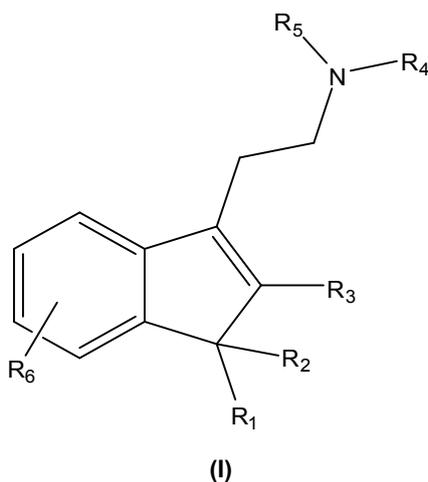
Los compuestos de fórmula (II) se obtienen mediante un acoplamiento de Suzuki entre indanonas halogenadas (IV) y derivados de ácido organoborónico (V) mediante procedimientos generalmente conocidos por el experto en la técnica (J. Med. Chem. **2005**, 48, 5131; Org. Lett. **2010**, 228).

Están disponibles comercialmente acetamidas (III) o pueden obtenerse mediante N-acetilación entre una amina sustituida conveniente y anhídrido acético en un disolvente adecuado tal como etanol.

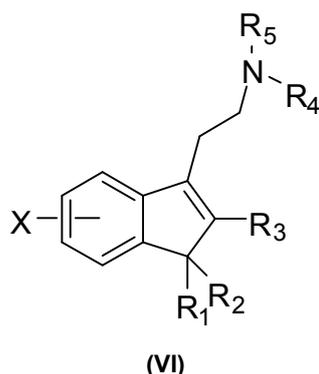
Están disponibles comercialmente indanonas halogenadas (IV) y derivados de ácido organoborónico (V).

#### Procedimiento B

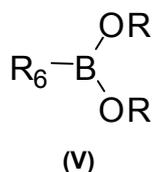
- 20 En un segundo procedimiento se preparan compuestos de fórmula general (I):



en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  tienen los mismos significados que se mencionaron anteriormente, mediante reacción entre un compuesto de fórmula general (VI):



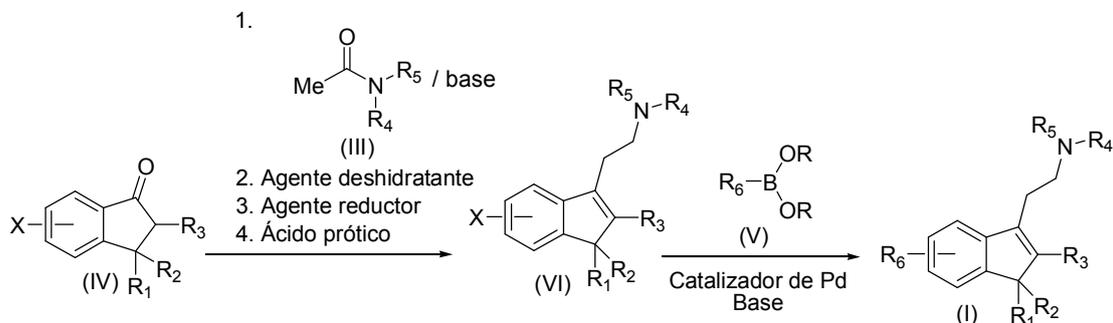
en la que X es un halógeno y un compuesto de fórmula general (V):



en la que cada R representa independientemente un hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> o ambos R junto con el boro puente forman un éster cíclico borónico tal como un éster de pinacol del ácido borónico, en presencia de una base, en un disolvente inerte y opcionalmente en presencia de un catalizador.

La ruta general para la síntesis de compuestos de fórmula (I) mediante el procedimiento B se representa en el esquema 2:

### Esquema 2



El procedimiento para obtener los compuestos de fórmula (I) mediante el procedimiento B comprende un acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula (VI) con derivados de ácido organoborónico (V) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un catalizador de paladio, una base y un disolvente adecuado.

Esta reacción se realiza en un disolvente inerte para la reacción tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dietil éter, etanol, agua, etc. El catalizador de paladio puede seleccionarse de un catalizador de Pd(II) o Pd(0), por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd/C. La base que está implicada en la esfera de coordinación del paladio y en la aceleración de la etapa de transmetalación, puede seleccionarse de una base cargada negativamente, tal como carbonato de sodio o potasio, fosfato de sodio o potasio, hidróxido de sodio o potasio, alcóxidos de sodio o potasio, etc. (J. Med. Chem. 2005, 48, 5131; Org. Lett. 2010, 228).

Los compuestos de fórmula (VI) se obtienen mediante una condensación de tipo aldol entre acetamida (III) y una indanona halogenada (IV) en presencia de una base y un disolvente adecuado, seguida por reducción del grupo amida e isomerización (véase el procedimiento A).

Están disponibles comercialmente acetamidas (III) o pueden obtenerse mediante N-acetilación entre una amina sustituida conveniente y anhídrido acético en un disolvente adecuado tal como etanol.

Están disponibles comercialmente indanonas halogenadas (IV) y derivados de ácido organoborónico (V).

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por receptores sigma y

pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

5 Son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades y trastornos mediados por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, apoplejía, 10 estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

15 Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como "una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aun cuando el dolor es siempre subjetivo sus causas o síndromes pueden clasificarse.

En una realización preferente se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de alodinia y más específicamente alodinia mecánica o térmica.

20 En otra realización preferente, se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de hiperalgesia.

Aún en otra realización preferente se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de dolor neuropático y más específicamente para el tratamiento y la profilaxis de hiperpatía.

25 Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos y enfermedades mediados por receptores sigma, como se explicó anteriormente.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal, un profármaco, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, aditivo, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La composición farmacéutica de la invención puede formularse como un medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma y opcionalmente al menos una sustancia activa adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

35 Las sustancias o aditivos auxiliares pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estas sustancias y/o aditivos auxiliares y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

40 La composición farmacéutica según la invención puede estar adaptada para cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa.

Preferentemente, la composición es adecuada para la administración oral o parenteral, más preferentemente para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

45 La composición de la invención puede formularse para la administración oral en cualquier forma seleccionada preferentemente del grupo que consiste en comprimidos, píldoras recubiertas de azúcar, cápsulas, píldoras, gomas de mascar, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, soluciones y suspensiones.

50 La composición de la presente invención para la administración oral también puede estar en forma de materiales multiparticulados, preferentemente micropartículas, microcomprimidos, grageas o gránulos, opcionalmente comprimidos en un comprimido, cargados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Los expertos en la técnica conocen líquidos adecuados.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

Los compuestos de la invención pueden formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferente de aplicación rectal es por medio de supositorios.

El respectivo medicamento -dependiendo de su vía de administración- también puede contener una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. El medicamento según la presente invención puede producirse según procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

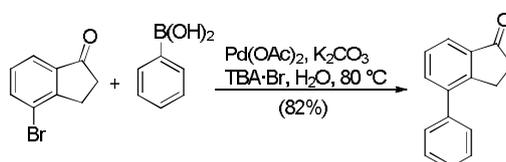
La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las respectivas especies u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y así sucesivamente. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferentemente en el intervalo de desde 1 hasta 2000, preferentemente de 1 a 1500, más preferentemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa para administrarse durante una o varias tomas al día.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1 (procedimiento A): Síntesis de maleato de 4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)morfolina

##### a) Síntesis de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

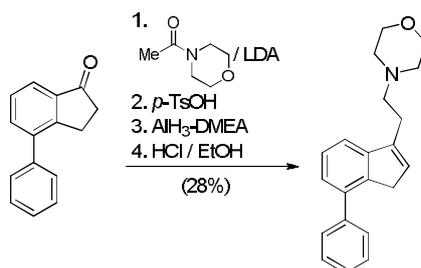


Se suspendió una mezcla de 4-bromoindan-1-ona (500 mg, 2,36 mmol), ácido fenilborónico (317 mg, 2,6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (761 mg, 2,36 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 g, 23,6 mmol) en agua purgada con argón (7,0 ml) y se purgó con argón durante 15 minutos adicionales. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,0 mg, 0,024 mmol) y se calentó la suspensión resultante durante 3 h a 80 °C. Tras enfriarse la solución hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de polaridad creciente como eluyente) produciendo el producto deseado como un sólido amarillo (404 mg, 82 %).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7,78 (dd, J= 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,6 (dd, J= 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 5H), 7,41 (m, 1H), 3,17 (t, J= 6 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H) ppm.

EI-EM m/z: 208,1 (M).

##### b) Síntesis de maleato de 4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)morfolina



A 4 ml de THF enfriado hasta -78 °C, se le añadió una solución de LDA (1,5 M en THF, 2 ml, 2,95 mmol), en atmósfera de argón. Después, se añadió N-acetilmorfolina (274 μl, 2,36 mmol) y se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 1 h. Finalmente, se añadió una solución de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (246 mg, 1,18 mmol) en THF (10 ml) y se mantuvo la mezcla resultante a -78 °C durante 4 h. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (30 mg, 0,12 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se basificó la mezcla de reacción con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó el extracto orgánico sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en THF (15 ml) enfriada hasta 0 °C, se le añadió AlH<sub>3</sub>-NMe<sub>2</sub>Et (0,5 M en tolueno, 4,8 ml, 2,38 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 5 h. Se añadió EtOAc:H<sub>2</sub>O (40 ml, 1:1) a la mezcla de reacción y se filtró la suspensión resultante a través de Celite®. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se evaporó el extracto orgánico, tras secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, hasta sequedad. Se sometió a reflujo una solución del residuo anterior en HCl al 37 %:EtOH (30 ml, 1:1) durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad, se disolvió en agua, se basificó con KOH y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se

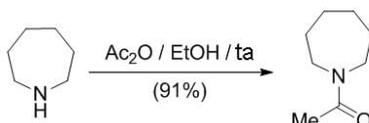
evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de hexano:EtOAc de polaridad creciente como eluyente) proporcionó el producto deseado (100 mg, al 28 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (39 mg, 0,33 mmol) en acetona (0,6 ml), seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,60 (dd,  $J=8,4$ , 1,5 Hz, 2H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (dd,  $J=6,0$ , 2,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,95 (m, 2H) ppm.

ESI(+)-EMAR: 306,1852  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 2 (procedimiento A): síntesis de clorhidrato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)azepano

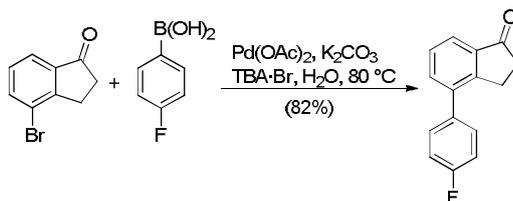
#### a) Síntesis de 1-(azepan-1-il)etanona



- 10 A una solución de azepina (2,0 g, 20,17 mmol) en EtOH (30 ml), se le añadió anhídrido acético (3,8 ml, 40,34 mmol). Se agitó la solución resultante durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionó el producto deseado (2,59 g, al 91 %).

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 3,52 (t,  $J=5,7$  Hz, 2H), 3,42 (t,  $J=6$  Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,71 (m, 4H), 1,57 (m, 4H) ppm.

#### b) Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

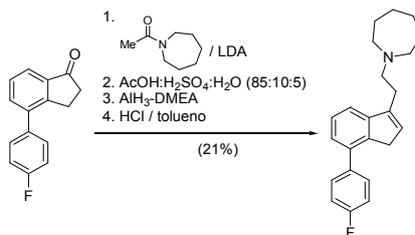


- 20 Se suspendió una mezcla de 4-bromoindan-1-ona (500 mg, 2,36 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (363 mg, 2,6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (761 mg, 2,36 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,26 g, 23,6 mmol) en agua purgada con argón (7,0 ml) y se purgó con argón durante 15 minutos adicionales. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6,0 mg, 0,024 mmol) y se calentó la suspensión resultante durante 4 h a 80 °C. Tras enfriarse la solución hasta temperatura ambiente se diluyó con agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de hexano:EtOAc de polaridad creciente como eluyente) produciendo el producto deseado como un sólido amarillo (443 mg, al 82 %).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,78 (dd,  $J=7,6$ , 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J=7,2$ , 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 3,14 (t,  $J=5,8$  Hz, 2H), 2,70 (m, 2H).

EI-EM m/z: 226,1 (M).

#### 30 c) Síntesis de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)azepano



- 35 A una solución de 1-(azepan-1-il)etanona (500 mg, 3,54 mmol) en THF (6 ml) enfriada hasta -78 °C, se le añadió una solución de LDA (1,5 M en THF, 2,9 ml, 4,43 mmol) y se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Finalmente, se añadió una solución de 4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (400 mg, 1,77 mmol) en THF (12 ml) y se mantuvo la mezcla resultante a -78 °C durante 5 h. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron hasta sequedad. Se agitó

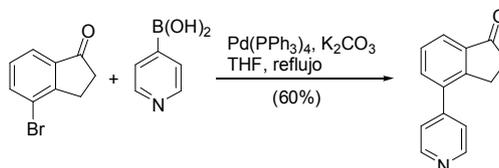
una solución del residuo anterior en AcOH:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:H<sub>2</sub>O (26 ml, 85:10:5) durante 5 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se basificó con NaOH 5 M y se extrajo con EtOAc. Se evaporó el extracto orgánico, tras secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en THF (20 ml) enfriada hasta 0 °C, se le añadió AlH<sub>3</sub>-NMe<sub>2</sub>Et (0,5 M en tolueno, 7,9 ml, 3,97 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h. Se añadió EtOAc:H<sub>2</sub>O (20 ml, 1:1) a la mezcla de reacción y se filtró la suspensión resultante a través de Celite®. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secó el extracto orgánico sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a reflujo una solución del residuo anterior en HCl al 37 %:tolueno (44 ml, 1:1) durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc/NH<sub>3</sub>:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionó el producto deseado (116 mg, al 21 %). Se convirtió el producto en la sal de clorhidrato correspondiente añadiendo una solución de HCl (1 M en dietil éter, 0,25 ml) seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 9,90 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,51 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,31 (s, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,84 (4H), 1,64 (m, 4H) ppm.

ESI(+)-EMAR: 336,2021 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 3 (procedimiento A): Síntesis de maleato de 4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina

#### a) Síntesis de 4-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

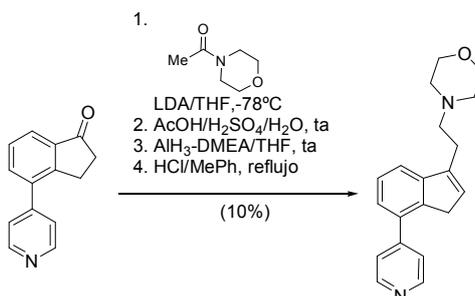


Se sometió a reflujo una mezcla de 4-bromoindan-1-ona (1,25 g, 5,90 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,7 g, 1,48 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (940 mg, 6,49 mmol) y solución 2 M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 ml) en THF (70 ml) con agitación durante 1 día en atmósfera de argón. Se extrajo la mezcla de reacción con HCl 1 N. Se basificaron las fases acuosas con NaOH 2 N y se extrajeron con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de hexano:EtOAc de polaridad creciente como eluyente) proporcionó el producto deseado (756 mg, al 60 %).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 8,75 (m, 2H), 7,84 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J= 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 5,2 Hz, 2H), 3,19 (t, J= 6 Hz, 2H), 2,73 (t, J= 5,8 Hz, 2H) ppm.

EI-EM m/z: 209,2 (M).

#### b) Síntesis de 4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina



A una solución de N-acetilmorfolina (0,42 ml, 3,61 mmol) en THF (10 ml) enfriada hasta -78 °C, se le añadió una solución de LDA (1,5 M en THF, 3 ml, 4,52 mmol) y se agitó la mezcla resultante a -78 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Finalmente, se añadió una solución de 4-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (378 mg, 1,81 mmol) en THF (15 ml) y se mantuvo la mezcla resultante a -78 °C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad. Se agitó una solución del residuo anterior en AcOH:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:H<sub>2</sub>O (28 ml, 85:10:5) 2,5 días. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se basificó con NaOH 4 M y se extrajo con EtOAc. Se evaporó el extracto orgánico, tras secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en THF (12 ml) enfriada hasta 0 °C, se le añadió AlH<sub>3</sub>-NMe<sub>2</sub>Et (0,5 M en tolueno, 7 ml, 3,49 mmol) y se agitó la mezcla resultante 4 h. Se añadió EtOAc:H<sub>2</sub>O (40 ml, 1:1) a la mezcla de reacción y se filtró la suspensión resultante a través de Celite®. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se evaporó el extracto orgánico, tras secarse sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, hasta sequedad. Se sometió a reflujo una solución del residuo anterior en HCl al 37 %:tolueno (50 ml, 1:1) durante la noche. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc/NH<sub>3</sub>:MeOH de polaridad creciente

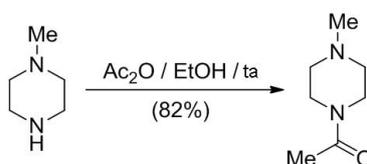
como eluyente) proporcionó el producto deseado (54 mg, al 10 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (20 mg, 0,18 mmol) en acetona (0,3 ml), seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8,65 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,37 (dd,  $J = 7,4, 1$  Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,96 (m, 2H) ppm.

ESI(+)-EMAR: 307,1809 [M+H] $^+$

#### Ejemplo 4 (procedimiento B): síntesis de maleato de 1-(2-(7-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina

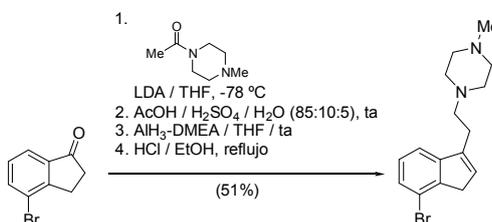
##### a) Síntesis de 1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



10 Se agitó una solución de N-metilpiperazina (2,0 g, 19,97 mmol), trietilamina (3,35 ml, 23,96 mmol) y anhídrido acético (2,3 ml, 23,96 mmol) en EtOH (60 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH de polaridad creciente como eluyente) produjo el producto deseado (2,16 g, al 76 %) como un aceite amarillo.

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 3,65 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,49 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,46-2,39 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.

##### b) Síntesis de 1-(2-(7-bromo-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina

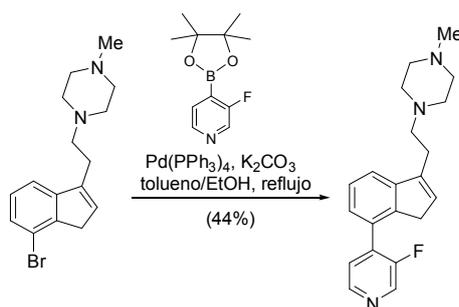


20 A una solución de 1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (1,68 g, 11,8 mmol) en THF (25 ml) enfriada hasta  $-78$  °C, se le añadió una solución de LDA (1,5 M en THF, 9,8 ml, 14,75 mmol) y se agitó la mezcla resultante a  $-78$  °C durante 1 h en atmósfera de argón. Finalmente, se añadió una solución de 4-bromoindan-1-ona (1,25 g, 5,9 mmol) en THF (50 ml) y se mantuvo la mezcla resultante a  $-78$  °C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron hasta sequedad. Se agitó una solución del residuo anterior en  $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{SO}_4:\text{H}_2\text{O}$  (79 ml, 85:10:5) durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se basificó con NaOH al 50 % y se extrajo con EtOAc. Se evaporó el extracto orgánico, tras secarse sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en THF (75 ml) enfriada hasta  $0$  °C, se le añadió  $\text{AlH}_3$ - $\text{NMe}_2\text{Et}$  (0,5 M en tolueno, 20 ml, 10,34 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 5 h. Se añadió EtOAc: $\text{H}_2\text{O}$  (90 ml, 1:1) a la mezcla de reacción y se filtró la suspensión resultante a través de Celite<sup>®</sup>. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secó el extracto orgánico sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a reflujo una solución del residuo anterior en HCl al 37 %:EtOH (150 ml, 1:1) durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc/ $\text{NH}_3$ :MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionó el producto deseado (981 mg, 51 %).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,32 (m, 2H), 7,18 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,31 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,30 (s, 3H) ppm.

EI-EM m/z: 320,1 (M).

##### c) Síntesis de maleato de 1-(2-(7-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina



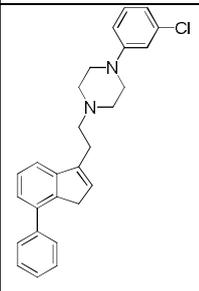
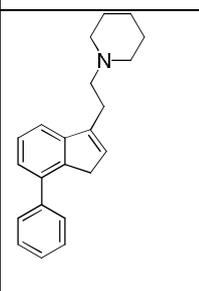
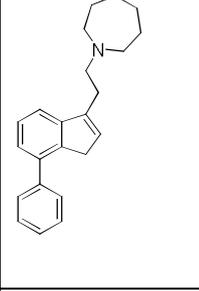
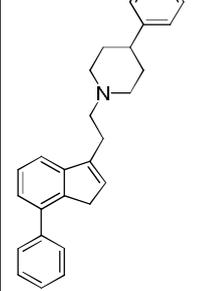
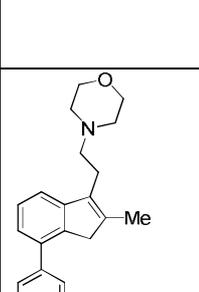
5 Se sometió a reflujo una mezcla de 1-(2-(7-bromo-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina (150 mg, 0,47 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (92 mg, 0,08 mmol), éster de pinacol del ácido 2-fluoro-4-piridinborónico (364 mg, 1,63 mmol) y solución 2 M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 ml) en tolueno:EtOH (17 ml, 4:1) con agitación durante 1 día en atmósfera de argón. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se basificaron las fases acuosas con NaOH 2 N y se extrajeron con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc/NH<sub>3</sub>:MeOH de polaridad creciente como eluyente) produjo el producto deseado (70 mg, al 44 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (24 mg, 0,21 mmol) en acetona (0,2 ml), seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

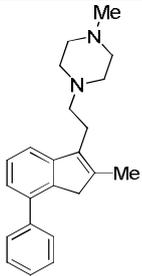
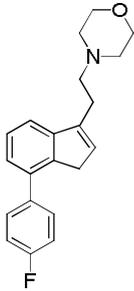
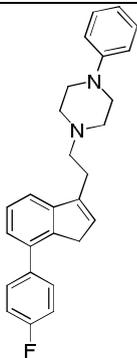
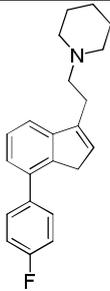
10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 8,32 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,62 (dt, J= 5,2, 2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 7,8, 1 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,39 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,29 (m, 8H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,70 (m, 3H) ppm.

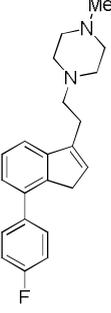
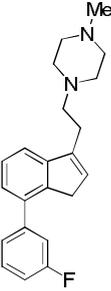
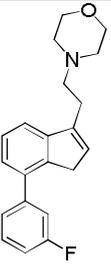
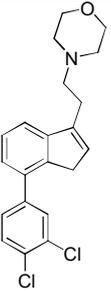
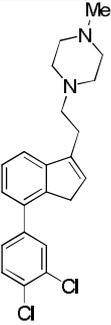
ESI(+)-EMAR: 338,2025 [M+H]

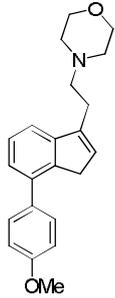
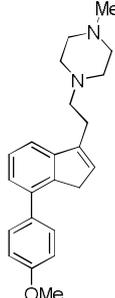
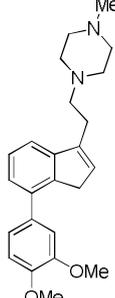
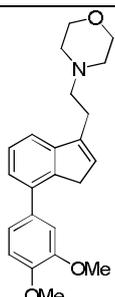
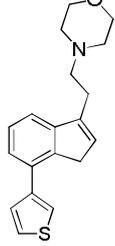
15 Se obtuvieron los siguientes ejemplos usando los procedimientos (A o B) descritos previamente, como se indica.

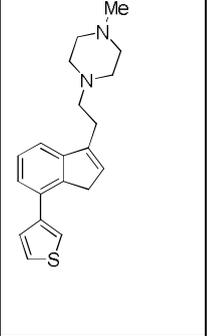
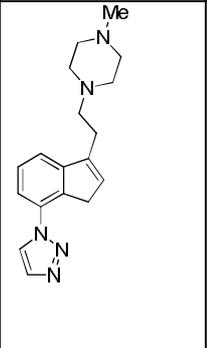
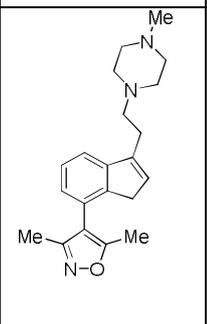
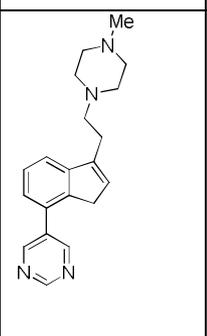
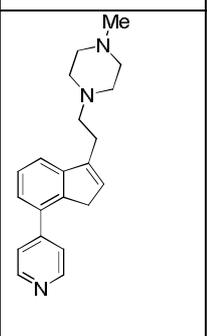
Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
5		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz) δ: 7,60 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,68 (s, 3H) ppm.
6		A	Maleato de 1-fenil-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 7,60 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (t, J= 7,6 Hz, 3H), 7,02 (d, J= 8 Hz, 2H), 6,86 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,00 (s, 4H) ppm.

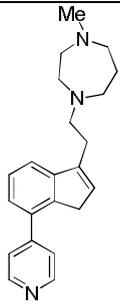
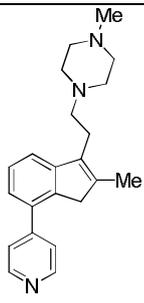
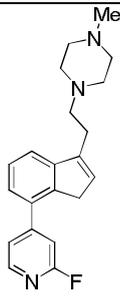
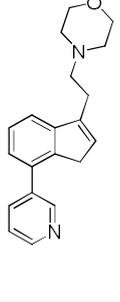
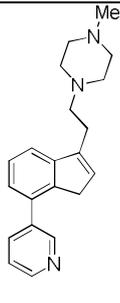
Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
7		A	Maleato de 1-(3-clorofenil)-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 7,60 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,08 (t, J= 2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 8,4, 2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J= 8, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (m, 10H), 3,02 (m, 2H) ppm.
8		A	Maleato de 1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperidina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 9,14 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (dd, J= 7, 1,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,39 (m, 1H) ppm.
9		A	Maleato de 1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)azepano	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 9,30 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (dd, J= 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 6H), 3,24 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,64 (m, 4H) ppm.
10		A	Maleato de 4-fenil-1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperidina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 7,60 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,39 (dt, J= 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 7,25-7,29 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,89 (m, 2H) ppm.
11		A	Maleato de 4-(2-(2-metil-7-fenil-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 7,56 (m, 2H), 7,46 (td, J= 6,6, 1,6 Hz, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,16 (dd, J= 7, 1,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,07 (s, 3H) ppm.

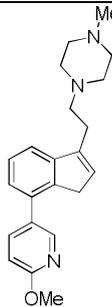
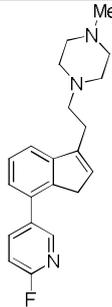
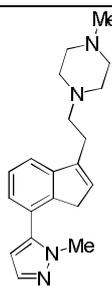
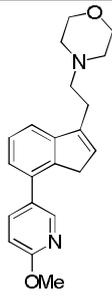
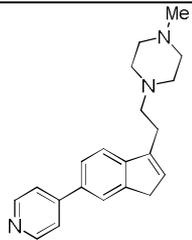
Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
12		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(2-metil-7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 7,56 (dd, J= 8, 1,2 Hz, 2H), 7,46 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,08 (m, 9H), 2,72 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,06 (s, 3H) ppm.
13		A	Maleato de 4-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,94 (m, 2H) ppm.
14		A	Maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-fenilpiperazina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 7,65 (m, 2H), 7,49 (dd, J= 7,8, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 7,02 (d, J= 8 Hz, 2H), 6,86 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,00 (m, 4H) ppm.
15		A	Maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)piperidina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ: 9,20 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (dd, J= 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,46 (d, J= 1,2 Hz, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 4H) ppm.

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
16		A	Maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,63 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,69 (m, 3H) ppm.
17		A	Maleato de 1-(2-(7-(3-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,50 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,27 (dd, J= 6,4, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.
18		A	Maleato de 4-(2-(7-(3-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,52 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,30 (dd, J= 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (tdd, J= 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,33 (m, 6H), 2,96 (m, 2H) ppm.
19		A	Maleato de 4-(2-(7-(3,4-diclorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,86 (d, J= 2 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 7,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,31 (m, 6H), 2,95 (m, 2H) ppm.
20		A	Maleato de 1-(2-(7-(3,4-diclorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,85 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
21		A	Maleato de 4-(2-(7-(4-metoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,53 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (dd, J= 5,8, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,95 (m, 2H) ppm.
22		A	Maleato de 1-(2-(7-(4-metoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,52 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,20 (dd, J= 5,8, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,25 (m, 8H), 2,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,67 (m, 3H) ppm.
23		A	Maleato de 1-(2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,37 (m, 2H), 7,24 (dd, J= 5,6, 2,8 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,02 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,79 (m, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,69 (m, 3H) ppm.
24		A	Maleato de 4-(2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,42 (m, 2H), 7,28 (dd, J= 6,4, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,80 (m, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,41-3,20 (m, 10H), 2,97 (m, 2H) ppm.
25		A	Maleato de 4-(2-(7-(tiofen-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,87 (dd, J= 3, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 5,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 6,2, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,31 (m, 6H), 2,95 (m, 2H) ppm.

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
26		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(7-(tiofen-3-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,85 (dd, J= 3,4, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J= 4,8, 2,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,12 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,32 (m, 8H), 2,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (m, 3H) ppm.
27		A	Maleato de 1-(2-(7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,79 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,81 (m, 4H), 2,70 (s, 3H) ppm.
28		B	Maleato de 3,5-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-inden-7-il)isoxazol	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,46 (dd, J= 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 7,2, 1 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,12 (s, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) ppm.
29		B	Maleato de 5-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-inden-7-il)pirimidina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) $\delta$ : 9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (dd, J= 7,1, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (m, 8H), 2,80 (m, 4H), 2,68 (s, 3H) ppm.
30		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,65 (d, J= 4,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (dd, J= 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,29 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
31		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-1,4-diazepano	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) $\delta$ : 7,87 (d, J= 4,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 4,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,32 (m, 6H), 2,96 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,10 (m, 2H) ppm.
32		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(2-metil-7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,65 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 7,41 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,72-2,54 (m, 9H), 2,06 (s, 3H) ppm.
33		B	Maleato de 1-(2-(7-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,69 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 6,6, 5 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,29 (m, 10 H), 2,85 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.
34		A	Maleato de 4-(2-(7-(piridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,82 (d, J= 2 Hz, 1H), 8,59 (dd, J= 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (dt, J= 6, 2 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (dd, J= 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,97 (m, 2H) ppm.
35		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,81 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J= 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dt, J= 8, 2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8, 4,8 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (dd, J= 6, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,10 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,70 (m, 3H) ppm.

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
36		B	Maleato de 1-(2-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,40 (d, J= 2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J= 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,14 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.
37		B	Maleato de 1-(2-(7-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,47 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 8,24 (dt, J= 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,11 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 3H) ppm.
38		B	Maleato de 1-metil-4-(2-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 7,51 (d, J= 2 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J= 2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,29 (m, 8H), 2,84 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.
39		B	Maleato de 4-(2-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) $\delta$ : 8,40 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J= 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,27 (dd, J= 6,6, 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,47 (d, J= 1,2 Hz, 2H), 3,30 (m, 6H), 2,94 (m, 2H) ppm.
40		A	Maleato de 1-metil-4-(2-(6-piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ : 8,62 (d, J= 6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 3H), 7,53 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,80 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
41		A	Maleato de 1-(2-(6-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz) δ: 8,64 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,55 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,19 (m, 8H), 2,84 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm.

**Actividad biológica****Estudio farmacológico**

5 Se realizaron la preparación de la membrana de cerebro y los ensayos de unión para el receptor  $\sigma_1$  como se describe (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [<sup>3</sup>H](+)-pentazocine to  $\sigma$  recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones. Se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un instrumento Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4 °C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4 °C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min. y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4 °C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

15 El radioligando usado fue [<sup>3</sup>H]-(+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200  $\mu$ l. Se inició la incubación con la adición de 100  $\mu$ l de membrana a una concentración tisular final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 min. a 37 °C. Tras la incubación, se recogieron las membranas sobre una placa filtrante de fibra de vidrio tratada previamente (MultiScreen-FC, Millipore) con polietilenimina al 0,1 %. Se lavaron los filtros dos veces con 200  $\mu$ l de tampón de lavado (Tris Cl 50 mM, pH = 7,4) y después se añadieron 25  $\mu$ l de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejaron reposar las microplacas durante varias horas y después se cuantificaron mediante espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con haloperidol 1  $\mu$ M.

20 Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

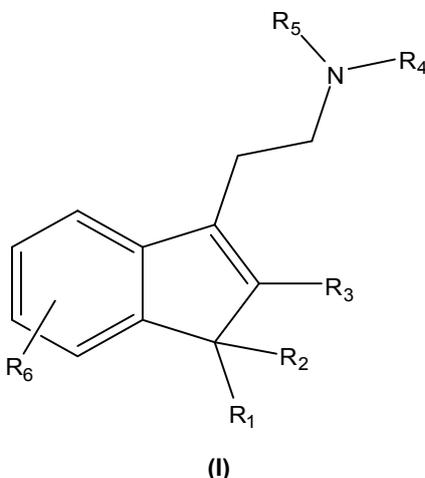
Compuesto	K <sub>i</sub> $\sigma_1$ (nM)
1	3
2	12
3	47
4	24
5	13
6	31
7	63
8	7
9	7
10	13
11	28
12	51
13	4
14	24

## ES 2 608 338 T3

Compuesto	K <sub>i</sub> σ1 (nM)
15	8
16	12
17	14
18	4
19	12
20	25
21	53
22	129
25	6
26	7
27	185
28	36
29	168
30	26
31	29
33	29
34	82
35	61
36	37
37	34
38	30
39	180
40	143
41	120

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5 en la que

**R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical C<sub>1-10</sub> alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición de que **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** sean siempre idénticos;

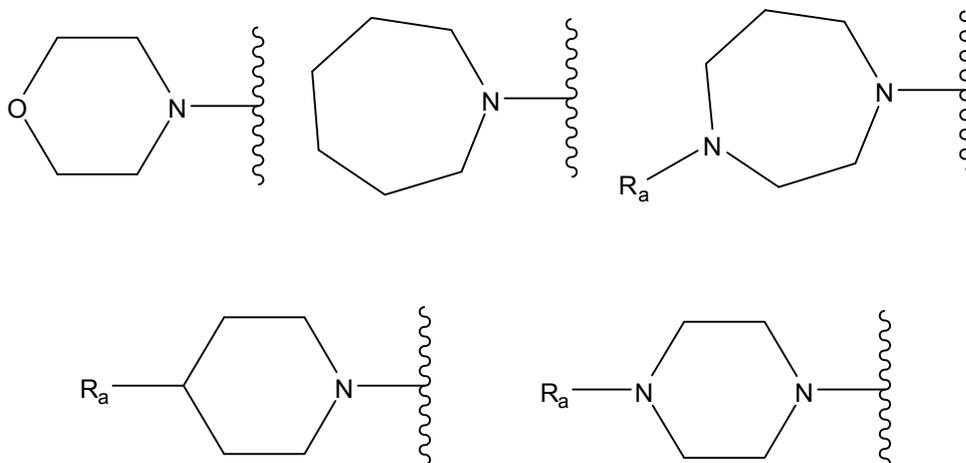
10 **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** junto con el nitrógeno puente forman un heterocicloalquilo C<sub>3-9</sub>, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo y opcionalmente sustituido con un radical C<sub>1-10</sub> alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado o con un grupo arilo opcionalmente monosustituido con un alquilo C<sub>1-6</sub> o un halógeno;

15 **R<sub>6</sub>** es un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, -F, -Cl, -I, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -N(C=O)OR', -NHR', -NR'R'', en los que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado;

o una sal, un estereoisómero, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

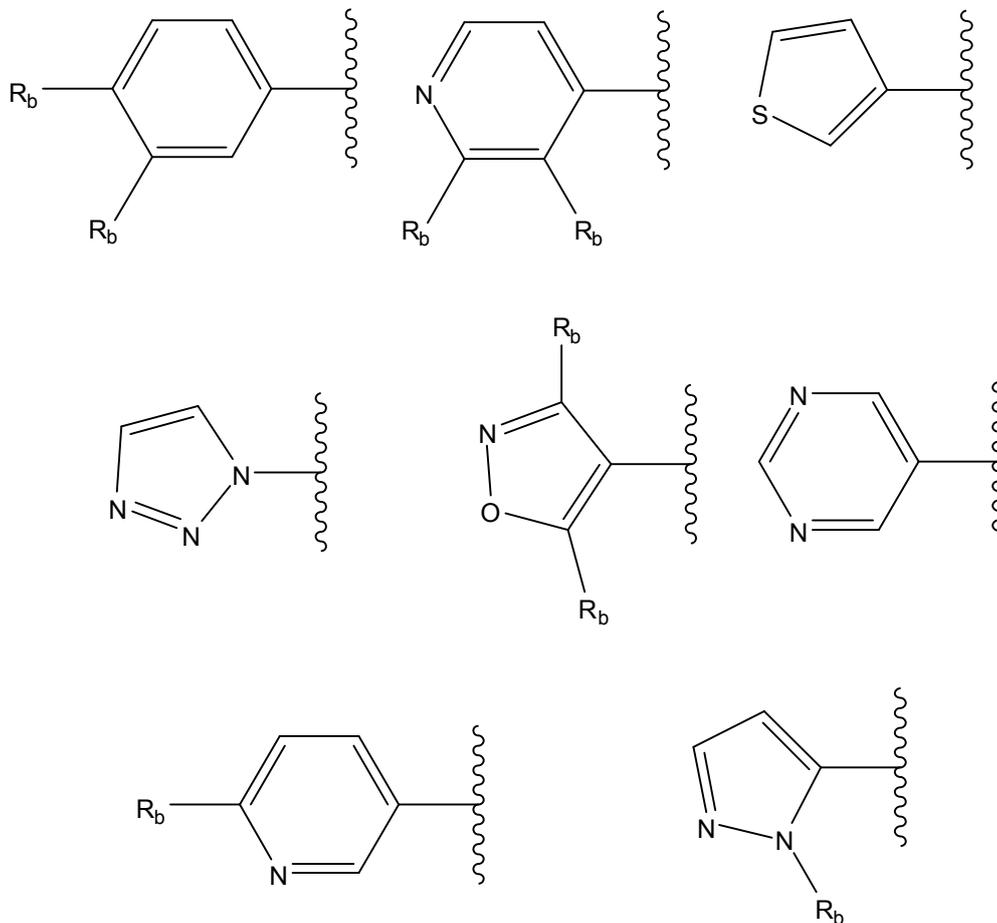
20 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** junto con el nitrógeno puente forman un grupo seleccionado de:



25 en las que cada R<sub>a</sub> se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno.

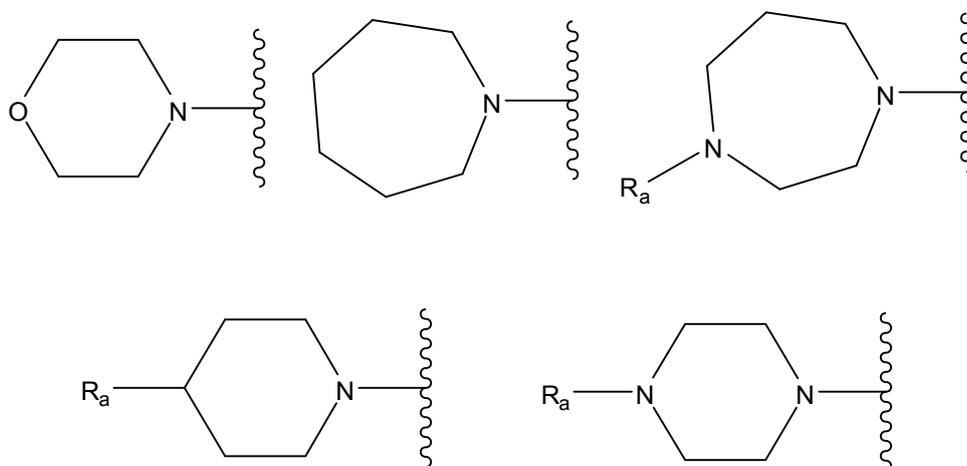
4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que  $R_6$  es un grupo seleccionado de:



en las que cada  $R_b$  se selecciona independientemente de H, un alquilo  $C_{1-6}$ , un halógeno, un grupo  $-OR'$  en el que  $R'$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado.

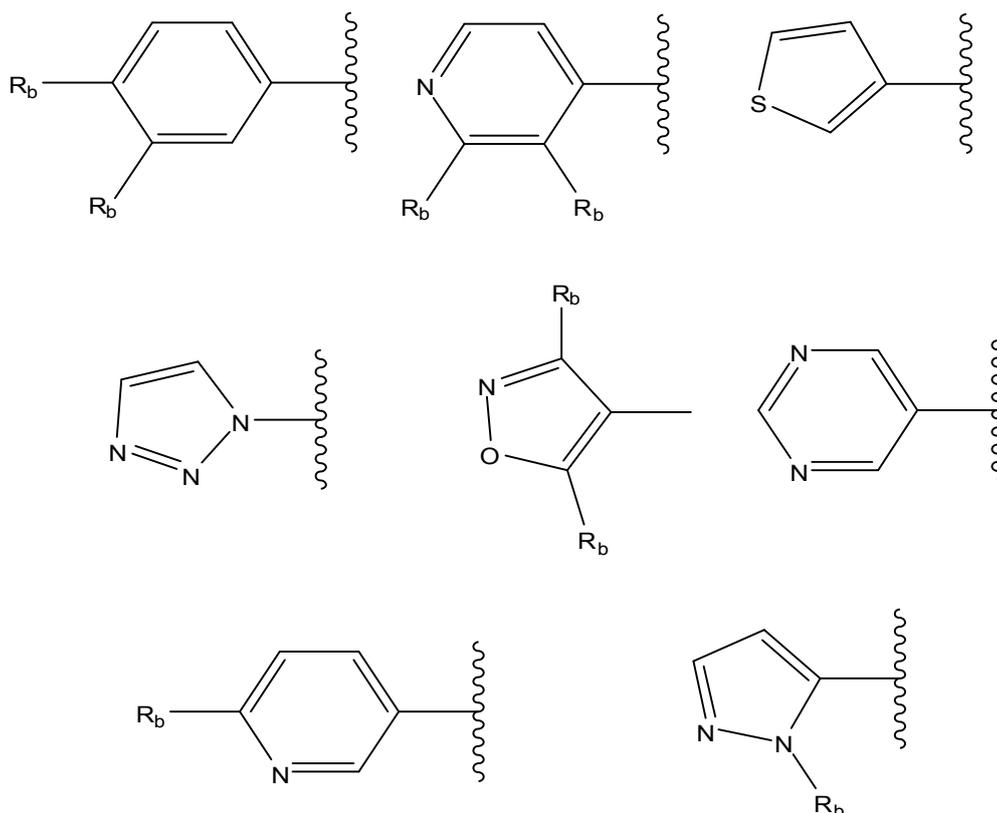
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R_4$  y  $R_5$  junto con el nitrógeno puente forman un grupo seleccionado de:



10 en las que cada  $R_a$  se selecciona independientemente de H, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno;

$R_6$  es un grupo seleccionado de:

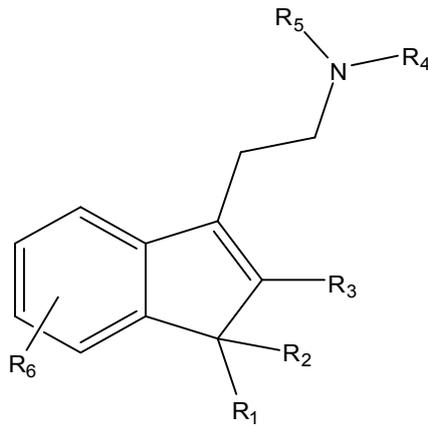


en las que cada  $R_b$  se selecciona independientemente de H, un alquilo  $C_{1-6}$ , un halógeno o grupo -OR' en el que R' representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 seleccionado del grupo que consiste en:

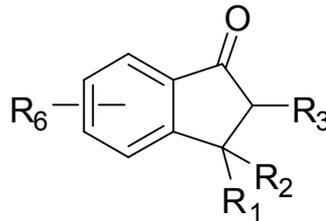
- 5 [1] maleato de 4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [2] clorhidrato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)azepano,  
 [3] maleato de 4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [4] maleato de 1-(2-(7-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 [5] maleato de 1-metil-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- 10 [6] maleato de 1-fenil-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [7] maleato de 1-(3-clorofenil)-4-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [8] maleato de 1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperidina,  
 [9] maleato de 1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)azepano,
- 15 [10] maleato de 4-fenil-1-(2-(7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperidina,  
 [11] maleato de 4-(2-(2-metil-7-fenil-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [12] maleato de 1-metil-4-(2-(2-metil-7-fenil-1H-inden-3-il)etil)piperazina,  
 [13] maleato de 4-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,  
 [14] maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-fenilpiperazina,  
 [15] maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)piperidina,
- 20 [16] maleato de 1-(2-(7-(4-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,  
 [17] maleato de 1-(2-(7-(3-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,

- [18] maleato de 4-(2-(7-(3-fluorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [19] maleato de 4-(2-(7-(3,4-diclorofenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [20] maleato de 1-(2-(7-(3,4-diclorofenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [21] maleato de 4-(2-(7-(4-metoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- 5 [22] maleato de 1-(2-(7-(4-metoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [23] maleato de 1-(2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [24] maleato de 4-(2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [25] maleato de 4-(2-(7-(tiofen-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [26] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(tiofen-3-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- 10 [27] maleato de 1-(2-(7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [28] maleato de 3,5-dimetil-4-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-inden-7-il)isoxazol,
- [29] maleato de 5-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-inden-7-il)pirimidina,
- [30] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [31] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-1,4-diazepano,
- 15 [32] maleato de 1-metil-4-(2-(2-metil-7-(piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [33] maleato de 1-(2-(7-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [34] maleato de 4-(2-(7-(piridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [35] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(piridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [36] maleato de 1-(2-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- 20 [37] maleato de 1-(2-(7-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- [38] maleato de 1-metil-4-(2-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [39] maleato de 4-(2-(7-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-inden-3-il)etil)morfolina,
- [40] maleato de 1-metil-4-(2-(6-piridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)piperazina,
- [41] maleato de 1-(2-(6-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-inden-3-il)etil)-4-metilpiperazina,
- 25 o una sal, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma seleccionado de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia, diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.
- 30 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8 en el que la alodinia es alodinia mecánica o alodinia térmica.
10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8 en el que el dolor neuropático es hiperpatía.
11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



(I)

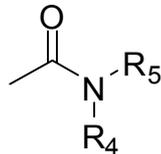
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



(II)

5

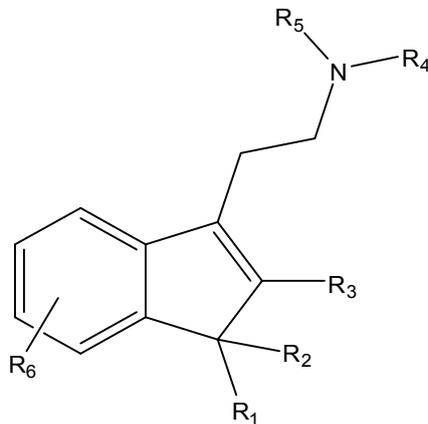
y un compuesto de fórmula general (III):



(III)

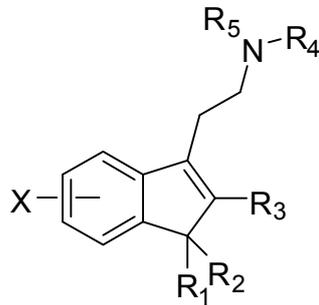
10 en presencia de una base en un disolvente inerte, seguido por una reducción en presencia de un ácido prótico y un agente deshidratante.

12. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



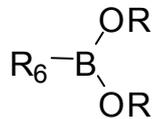
(I)

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (VI):



(VI)

5 en la que X es un halógeno y un compuesto de fórmula general (V):



(V)

10 en la que cada R representa independientemente un hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  o ambos R junto con el boro puente forman un éster cíclico borónico, en presencia de una base en un disolvente inerte y opcionalmente en presencia de un catalizador.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal, un estereoisómero, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, aditivo, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.