



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **05-44351**

54. TÍTULO DERIVADOS DE CICLOHEXANO EPOICICLICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/407; A61P25/00.

71. SOLICITANTE GRÖNENTHAL. GMBH.

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA.

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO.

22. BOGOTÁ, D. C., 10 DE MAYO DE 2005.

SS

29-06-05
(35)

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 11-06-2005

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE
(71)
Nombre: **GRÜNENTHAL GmbH**
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, OL 500 C.C.** ☒ NIT ☐
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail: No. 17102.002 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES)
(72)
Nombre: (Ver anexo)
Dirección: (Ver anexo)
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: (Ver anexo)

folio 2

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/012305** Fecha **05 DE NOVIEMBRE DE 2003**
Publicación Internacional No. **WO 2004/043967** Fecha **27 DE MAYO DE 2004**

TÍTULO (54) "DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICOS"

Clasificación Internacional (51) **C07D 471/10 // C07D 491/10**
A61K 31/403 // A61P 25/00

Prioridad (38) País de origen (32) Fecha (81) Número de solicitud

SI ☒ NO ☐ **ALEMANIA** **11 DE NOVIEMBRE DE 2002** **102 52 667.2**

Comprobante de pago No. **05-29,261** Fecha: **22 DE ABRIL DE 2.005**

cpfm

INVENTORES

HINZE Claudia, de nacionalidad alemana, domiciliada en Viktoriaallee 10, 52066, Aachen, Alemania.

AULENBACHER Otto, de nacionalidad alemana, domiciliado en Gierlichsstrasse 16, 52134 Herzogenrath, Alemania.

SUNDERMANN, Bernd, de nacionalidad alemana, domiciliado en Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen, Alemania.

OBERBÖRSCH Stefan, de nacionalidad alemana, domiciliado en Weidenweg 10, 52074 Aachen, Alemania.

FRIDERICHs Elmar, de nacionalidad alemana, domiciliado en Zehntweg 24, 52223 Stolberg, Alemania.

ENGLBERGER Werner, de nacionalidad alemana, domiciliado en Sonnenweg 1, 52223 Stolberg, Alemania.

KÖGEL, Babette-Yvonne, de nacionalidad alemana, domiciliada en Am Daens 28, 52379 Langerwehe-Hamich, Alemania.

LINZ Klaus, de nacionalidad alemana, domiciliado en Robert -Koch - Strasse 38, 53115 Bonn, Alemania

SCHICK Hans, de nacionalidad alemana, domiciliado en Prenzlauer Allee 32, 10405 Berlin, Alemania.

SONNENSCH EIN Helmut, de nacionalidad alemana, domiciliado en Seumestrasse 14, 10245 Berlin, Alemania.

HENKEL Birgitta, de nacionalidad alemana, domiciliada en Ahornallee 19, 12555 Berlin, Alemania.

ROSE , Valerie, Sarah, de nacionalidad británica, domiciliada en Chesterford Research Park, Saffron Walden, Essex CB 10 1XL Gran Bretaña

LIPKIN, Michael, Jonathan de nacionalidad británica, domiciliado en Chesterford Research Park, Saffron Walden, Essex, CB 10 1XL, Gran Bretaña.

X
3

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica *Peposa en el Expediente U. 05-003.430*
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *Peposa en el Expediente U. 05-003.430*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la publicación PCT
- ☒ Copia informe búsqueda internacional.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☒ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 29,261
FECHA : ABRIL 22 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05044351 00000000 Folios: 17
Fecha (ADM): 2005-05-18 15:19:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37740184	22/04/2005	2,175,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8
5

WO 2004/043967

PCT/EP2003/012305

Solicitud de patente de Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(Marca Interna GRA 3166)

5

Derivados de ciclohexano espirocíclicos

La presente invención está relacionada con derivados de ciclohexano espirocíclicos, un procedimiento para su elaboración, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de derivados de ciclohexano espirocíclicos para elaborar medicamentos.

El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno del receptor ORL1 (similar al receptor opioide) (Meunier y colaboradores, Nature 377, 1995, páginas 532 – 535) que pertenece a la familia de los receptores opioides y que se puede encontrar en muchas regiones del cerebro y de la médula espinal y presenta una alta afinidad para el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo a los receptores opioides μ , κ y δ y la secuencia de aminoácido del péptido nociceptina presenta una fuerte semejanza a las de los péptidos opioides conocidos. La activación del receptor inducida por la nociceptina produce mediante el acoplamiento con proteínas $G_{i/o}$ una inhibición de la adenilato ciclasa (Meunier y colaboradores, Nature 377, 1995, páginas 532 – 535).

El péptido nociceptina muestra después de una aplicación intercerebrovascular una actividad pro-nociceptiva e hiperalgésica en diferentes modelos animales (Reinscheid y colaboradores, Science (Ciencia) 270, 1995, páginas 792-794). Se pueden explicar estos hallazgos como inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y colaboradores, Neuroscience 75, 1996, páginas 333 - 337). En este contexto, se pudo detectar también una actividad

ansiolítica de la nociceptina (Jenck y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854 – 14858).

Por otro lado, en diferentes modelos animales, en especial después de una aplicación intratecal, se pudo mostrar también un efecto antinociceptivo de la nociceptina. La nociceptina actúa en forma antinociceptiva en diferentes modelos de dolor, por ejemplo en la prueba "del golpe de cola" (Tail-flick) en el ratón (King y colaboradores, Neurosci. Lett., 223, 1997, 113 – 116). En modelos para dolores neuropáticos, se pudo detectar también un efecto antinociceptivo de la nociceptina que es especialmente interesante en la medida que la eficacia de la nociceptina aumenta después de una axotomía de los nervios espinales. Esto contrasta con los opioides clásicos cuya eficacia disminuye en estas condiciones (Abdulla y Smith, J. Neurosci., 18, 1998, páginas 9685 – 9694).

Además, el receptor ORL-1 participa en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Entre ellos se encuentran entre otros el aprendizaje y la formación de la memoria (Manabe y colaboradores, Nature, 394, 1997, páginas 577 – 581), la capacidad auditiva (Nishi y colaboradores, EMBO J., 16, 1997, páginas 1858 – 1864) como también un sinnúmero de otros procesos. En un artículo general de Calo y colaboradores (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283), se proporciona una visión de conjunto sobre las indicaciones o procesos biológicos en los cuales el receptor ORL1 desempeña un rol o en los cuales hubo altas probabilidades de que el receptor ORL1 pudiera desempeñar un rol. Se mencionan entre otros: analgesia, estimulación y regulación de la ingestión de alimentos, influencia en los agonistas μ como la morfina, tratamiento de los síntomas de abstinencia, reducción del potencial de adicción de los opioides, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia, modulación de la liberación de neurotransmisores, en especial de glutamato,

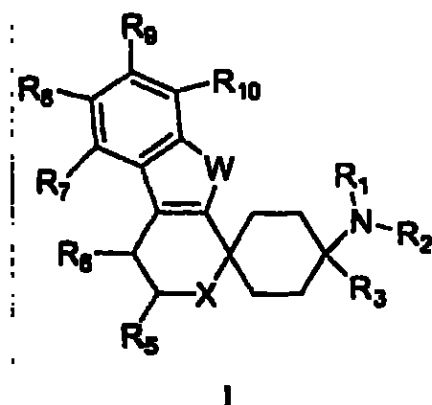
8
7

serotonina y dopamina, y con ello enfermedades neurodegenerativas; influencia del sistema cardiovascular, provocación de una erección, diuresis, antinatriuresis, equilibrio electrolítico, presión sanguínea arterial, enfermedades relacionadas con el almacenamiento de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes en la
5 vías respiratorias, reflejo de micturación (incontinencia urinaria). Además, se habla sobre el uso de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en la coadministración con opioides) o nootrópicos.

Las posibilidades de aplicación de los compuestos que se unen al receptor ORL1 y lo activan o inhiben, son respectivamente múltiples, Además de ello,
10 justamente en el área de la terapia del dolor, pero también en otras de las indicaciones mencionadas, los receptores opioides como el receptor μ , pero también los otros subtipos de estos receptores opioides, es decir, δ y κ , desempeñan un papel importante. Conforme a ello, resulta favorable si los compuestos muestran también efecto en estos receptores opioides.

15 La presente invención tenía por misión poner a disposición medicamentos que actuaran sobre el sistema de nociceptina / receptor ORL1 y, por consiguiente, fueran apropiados para medicamentos especialmente para el tratamiento de diferentes enfermedades relacionadas con este sistema conforme al estado de la técnica o bien para ser usados en las indicaciones allí indicadas.

20 Por lo tanto, un objeto de la invención lo constituyen los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la siguiente fórmula general I,



en la que

R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí para H; CHO; alquilo C_{1-5}

respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado,

5 sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} ,

respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o

múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por

alquilo C_{1-3} ; respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no

sustituido;

10 o los restos R^1 y R^2 son juntos para $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

$CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

donde R^{11} significa H; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado o

no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma

individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} ,

15 respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma

individual o múltiple o no sustituido; arilo-, o heteroarilo,

respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no

sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por

alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o

20 múltiple o no sustituido;

R^3 es para alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo, respectivamente no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo o cicloalquilo C_{3-8} unido por alquilo C_{1-3} , respectivamente no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

W es para NR^4 , O o S;

y

R^4 es para H; alquilo C_{1-5} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo, o heteroarilo, respectivamente sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo unido por alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; COR^{12} , SO_2R^{12} ,

donde R^{12} significa H; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo- o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; OR^{13} , $NR^{14}R^{15}$,

R⁵ es para =O; H; alquilo C₁₋₅, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo- o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

R⁶ es para H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₅, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

o R⁵ y R⁶ significan juntos (CH₂)_n con n = 2, 3, 4, 5 ó 6, donde átomos de hidrógeno individuales pueden estar reemplazados también por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son en forma independiente entre sí para H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, SO₂NH₂, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

donde R¹³ significa H; alquilo C₁₋₅ respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; cicloalquilo C₃₋₈,

12
11

respectivamente saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

R¹⁴ y R¹⁵ significan en forma independiente entre sí H; alquilo C₁₋₅, respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o cicloalquilo C₃₋₈, respectivamente saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

o R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₈,

donde R¹⁶ significa H; alquilo C₁₋₅ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

X es para O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷;

R¹⁷ es para H; alquilo C₁₋₅, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado; COR¹² o SO₂R¹²,

en la forma del racemato; de los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; de las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

Cuando se unen diferentes restos, por ejemplo R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} como , también cuando se unen los restos a sus sustituyentes, como por ejemplo, OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} o $COOR^{13}$, un sustituyente, por ejemplo, R^{13} , puede aceptar diferentes significados para dos o más restos, por ejemplo, R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , dentro de una sustancia.

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

Para los efectos de la presente invención, las expresiones "alquilo C_{1-5} " y "alquilo C_{1-3} " abarcan restos hidrocarburo saturados o no saturados acíclicos que pueden estar ramificados o ser de cadena recta como también estar no sustituidos o sustituidos en forma individual o múltiple, con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos C o bien 1, 2 ó 3 átomos C, es decir, alcanilos C_{1-5} , alquénilos C_{2-5} y alquínilos C_{2-5} o bien alcanilos C_{1-3} , alquénilos C_{2-3} y alquínilos C_{2-3} . Los alquénilos presentan por lo menos un enlace doble C-C y los alquínilos por lo menos un enlace triple C-C. En forma ventajosa, alquilo está seleccionado del grupo que abarca metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo y pentinilo.

Para los efectos de la presente invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo C_{3-8} " significa hidrocarburos cíclicos con 3, 4, 5, 6, 7, 7 u 8 átomos de carbono, donde los hidrocarburos pueden ser saturados o no saturados (pero no aromáticos), no sustituidos o sustituidos en forma individual o múltiple. En relación con cicloalquilo, el concepto abarca también cicloalquilos saturados o no saturados (pero no aromáticos), en los cuales uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo S, N u O. En forma ventajosa, el cicloalquilo

C₃₋₈ está seleccionado del grupo que contiene ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo.

5 Por el concepto (CH₂)₃₋₈ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

Para los efectos de la presente invención, la expresión "arilo" significa sistemas de anillo carbocíclicos con por lo menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en sólo uno de los anillos, entre otros fenilos, naftilos y

10 fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos y tetralinilos. Los restos arilo pueden estar también condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) no saturados o aromáticos. Cada resto arilo puede encontrarse no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple, pudiendo ser los sustituyentes de arilo iguales o diferentes y estar en cualquier posición posible del arilo.

15 Especialmente ventajosos son los restos fenilo o naftilo.

La expresión "heteroarilo" es para un resto aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene por lo menos 1, en forma opcional también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son iguales o diferentes y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; en caso de la

20 sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición posible del heteroarilo. El heterociclo puede ser también parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere que el resto heteroarilo esté seleccionado del grupo que contiene pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo),

25 benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo,

tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, donde la unión a los compuestos de la estructura general I puede realizarse a través de cualquier eslabón de anillo posible del resto heteroarilo.

Para los efectos de la presente invención, en relación con "alquilo", se entiende por el concepto "sustituido" la sustitución de uno o varios restos hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquil-arilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquil-arilo, S-alquil-heteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo C₁₋₆, C(=S)alquilo C₁₋₆, C(=O)-arilo, C(=S)-arilo, C(=O)alquilo C₁₋₆-arilo, C(=S)alquilo C₁₋₆-arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquil-arilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquil-arilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, Si(alquilo C₁₋₆)₃, Si(cicloalquilo C₃₋₆)₃, Si(CH₂-cicloalquilo C₃₋₆)₃, Si(fenilo)₃, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, donde por restos sustituidos en forma múltiple se han de entender aquellos restos que están sustituidos ya sea en átomos diferentes o bien en átomos iguales en forma múltiple, por ejemplo, dos o tres veces, por ejemplo, tres veces en el mismo átomo C como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃ o en diferentes lugares como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple se puede llevar a cabo con sustituyentes iguales o con sustituyentes diferentes. En

forma opcional, un sustituyente puede estar sustituido también por su parte; de este modo, -Oalquilo abarca entre otros también -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

Para los efectos de la presente invención, en lo que respecta a "arilo", "heteroarilo" como también "cicloalquilo" se entiende por "sustituido en forma individual o múltiple" la sustitución individual o múltiple, por ejemplo, dos, tres, 5 cuatro o cinco veces, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquil-arilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S- 10 cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquil-arilo, S-alquil-heteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo C₁₋₆, C(=S)alquilo C₁₋₆, C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquilo C₁₋₆-arilo, C(=S)alquilo C₁₋₆-arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, 15 C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquil-arilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquil-arilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, S(O)₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; alquilo, cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo; en uno o, en 20 forma opcional, diferentes átomos (donde, en forma opcional, un sustituyente puede estar sustituido por su parte). La sustitución múltiple se realiza con sustituyentes iguales o con sustituyentes diferentes.

Por el concepto sal se ha de entender toda forma de la sustancia activa conforme a la invención en la cual ésta adopta una forma iónica o bien está 25 cargada y está acoplada con un contraión (un catión o anión) o bien se encuentra en la solución. Por ello, se han de entender también complejos de la sustancia

activa con otras moléculas e iones, en especial complejos que están complexados por interacciones iónicas. En especial se entiende por ello (y ésta es también una modalidad preferida de la presente invención) sales fisiológicamente compatibles, en especial sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos o también una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible o un catión fisiológicamente compatible.

Para los efectos de la presente invención, se entiende por el concepto de la sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos sales de por lo menos uno de los compuestos conforme a la invención – la mayoría de las veces, por ejemplo protonados en el nitrógeno – como catión con por lo menos un anión, las cuales son compatibles fisiológicamente – en especial en la aplicación en seres humanos y/o mamíferos. Para los efectos de la presente invención, se entiende especialmente por ello la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales de la sustancia activa respectiva con ácidos inorgánicos o bien orgánicos que son compatibles fisiológicamente – en especial en la aplicación en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos son sales del: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárido, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido asparagínico. Se prefiere en forma especial la sal de clorhidrato, el citrato y el hemicitrato.

Para los efectos de la presente invención, se entiende por el concepto de la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible sales de la sustancia activa

respectiva con ácidos inorgánicos o bien orgánicos que son fisiológicamente compatibles – en especial en la aplicación en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren en forma especial el clorhidrato y el citrato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárido, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido asparagínico.

Para los efectos de la presente invención, se entiende por el concepto de la sal fisiológicamente compatible con cationes o bases sales de por lo menos uno de los compuestos conforme a la invención – la mayoría de las veces de un ácido (desprotonado) – como anión con por lo menos un catión preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles – en especial en la aplicación en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren de manera especial las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales de amonio, en especial sales de (mono-) o (di-)sodio, (mono-) o (di-)potasio, magnesio o calcio.

Para los efectos de la presente invención, se entiende por el concepto de la sal formada con un catión fisiológicamente compatible sales de por lo menos uno de los compuestos respectivos como anión con por lo menos un catión inorgánico, que es fisiológicamente compatible – en especial en la aplicación en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren de manera especial las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales de amonio, en especial sales de (mono-) o (di-)sodio, (mono-) o (di-)potasio, magnesio o calcio.

Para una modalidad preferida de los derivados de ciclohexano
espirocíclicos conforme a la invención rige lo siguiente:

R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí para H, alquilo C_{1-5} , ramificado
o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma
5 individual o múltiple, o CHO,

R^3 es para fenilo, bencilo o fenetilo, respectivamente no sustituido o
sustituido en el anillo en forma individual o múltiple,

R^5 es para H, alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, sustituido o sustituido
en forma individual o múltiple, COOR¹³,

10 R^6 es para H o alquilo C_{1-5} ,

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-5} ,
ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;
F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, SO₃H,
SO₂NH₂, piridilo o fenilo.

15 Conforme a la invención, se prefieren también los derivados de ciclohexano
espirocíclicos de la fórmula general I, en la que

W es para NR⁴, O o S y X significa O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷,

R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-4} , ramificado
o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o CHO,

20 R^3 es para (CH₂)_n-arilo, respectivamente no sustituido o sustituido en arilo
en forma individual o múltiple, con $n = 0 - 2$,

R^4 es para H; alquilo C_{1-3} , sustituido en forma individual o múltiple o no
sustituido; CO(CH₂)_mH con $m = 0$ a 2, y/o

R^5 y R^6 son respectivamente para H y/o

25 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-5} ,

O alquilo C_{1-3} , respectivamente ramificado o no ramificado, saturado o no saturado,

28
19

15

no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, SH, SCH₃, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ o N(CH₃)₂, NO₂, SO₃H, SO₂NH₂, piridilo o fenilo,

donde se prefieren de manera especial los compuestos en los cuales W es para NR¹⁴ y X es para O, NH p NCOR¹².

Para una modalidad especialmente preferida de los derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención rige lo siguiente:

R¹ y R² significan en forma independiente entre sí H o CH₃, donde R¹ y R² no significan al mismo tiempo H.

Para una modalidad especialmente preferida de los derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención rige lo siguiente:

R³ significa fenilo, bencilo o fenetilo, respectivamente no sustituido o sustituido en el anillo en forma individual o múltiple, en especial

R³ significa fenilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluoro metilfenilo, 3-trifluoro metilfenilo, 3-trifluoro metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro- 3-clorofenilo, 2-cloro- 3-fluorofenilo, 2-cloro- 4-fluorofenilo, 2-fluoro- 4-clorofenilo, 4-fluoro- 3-clorofenilo, 4-fluoro- 3-metilfenilo, 4-butilo terc.- fenilo, 4-fluoro- 3-clorofenilo, 4-bromo- 3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil) fenilo, 4-cloro- 2-trifluoro metilfenilo,

2-metoxi- 5-metilfenilo, 5-cloro- 2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo,
3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluoro-2- metoxifenilo, 4-cloro-3- trifluorometilo o
4-bromo-2- metilfenilo

con especial y total preferencia, fenilo, bencilo, fenetilo, 4-fluorofenilo y

5 3-fluorofenilo.

Para una modalidad especialmente preferida de los derivados de
ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención rige lo siguiente:

el resto R^5 es para H, CH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, o CH_2OH

el resto R^6 es para H

10 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} significan en forma independiente entre sí H; alquilo C_{1-5} ,
ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;
F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H ,
 SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.

de preferencia

15 los restos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son para H

o

uno de los restos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son para H; alquilo C_{1-5} , ramificado o no
ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple, en especial
metilo; como también F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$,

20 $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo, en tanto que los restos restantes
son H, donde preferentemente uno de los restos R^8 o R^9 es diferente de H,

o

dos de los restos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , de preferencia, los restos R^8 y R^9 , son
en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, no
25 sustituido o sustituido en forma individual o múltiple, en especial metilo; como

25
21

también F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂,
SO₃H, SO₂NH₂, piridilo o fenilo, en tanto que los restos restantes son H.

Además, se prefieren de manera especial los compuestos en los cuales W
significa NR⁴, donde R⁴ es para H, CH₃, C₂H₅, acetilo, fenilo, bencilo o COR¹², y X
5 significa O, NH, y NCOR¹².

Para una modalidad total y especialmente preferida de los derivados de
ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención rige lo siguiente:

R¹ y R² significan en forma independiente entre sí H o CH₃, en especial
CH₃,

10 R³ significa fenilo.

Se prefieren de manera total y especial los compuestos del siguiente grupo:

1,1-(3-dimetilamino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b]

indol clorhidrato

1,1-(3-dimetilamino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b]

15 indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidro- 2-tia-9-

azafluoreno hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidro-2-tia- 9-

azafluoreno citrato

20 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro-1H- 2-oxa-9-tiafluoren

L-tartrato

1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluorofenil) pentametilen)-3,4-dihidro- 1H-2-oxa-9-

tiafluoreno triflato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen), 3,4-dihidro- 1H-2,9-dioxazuoreno

25 hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno
diclorhidrato

2-acetil-1,1- (3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazafluoreno clorhidrato

5 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metoxi- 1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol clorhidrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol citrato

6-bromo-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9-
10 tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-6- nitro-1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

6-cloro-1,1- (3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

15 3,9-dimetil-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

1,1-(3-dimetil amino-3- (4-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-
pirano [3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetilamino- 3-(3-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-
20 pirano [3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil- amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

25 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 9-fenil-1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol citrato

1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-pirano [3,4-b]
indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil-3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazafluoreno citrato

5 2-acetil-1,1 – (3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil-3,4- dihidro-1H-
2,9- diazafluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 7-fluoro- 3,4- dihidro-1H-2,9-
diazafluoreno citrato

10 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-7-fluoro.3.4- dihidro-1H-
2,9- diazafluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-3,4- dihidro-1H-2,9-
diazafluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro-3,4- dihidro-1H-2,9-
diazafluoreno diclorhidrato

15 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro-3- metil-1,3,4,9- tetra-
hidro-pirano [3,4-b] indol hemicitrato

3,6-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-
pirano [3,4-b] indol hemicitrato

20 3,6-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen), 1,3,4,9- tetra-hidro-
pirano- [3,4-b] indol citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-3-metil-9- fenil-1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluoro fenil) pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-2-
tia-9-azafluoreno metanosulfonato

25 1,1-(3-dimetil amino-3-(3- fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9-tetra – hidro-2-
tia- 9-azafluoreno metanosulfonato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-9-oxa-2-
tiafluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,2,3,4- tetrahidro-benzo [4,5]
furo [2,3-c] piridina citrato

5 6,6-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,2,3,4,4a,6,7,11c- octahidro-5-
oxa- 7-azabenzó [c] fluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-6-bromo- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

10 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9-tetra-hidro-pirano [3,4-b]
indol-6-ol citrato

(3S)-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro-3-
metoxycarbonil- 1H-2,9-diazafluoreno citrato

(3S)- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazafluoren- 3-metanol citrato

15 1,1-(3-dimetil amino-3-feniletil- pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazafluoreno

1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro-1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

20 1,1-(3-dimetil amino-3-(4- fluorofenil) pentametilen)- 3,4-dihidro-1H- 2,9-
ditiafluoreno metanosulfonato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen), 3,4-dihidro- 1H-2,9- ditiafluoreno
citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro- 2-tia-9-aza-
fluoreno 2-óxido citrato

25 1,1-(3-dimetil amino-3-bencil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
ditiafluoreno

en forma opcional, también como mezcla.

Las sustancias conforme a la invención actúan por ejemplo, en el receptor ORL1 relevante en relación con diferentes enfermedades, de modo que éstas sean apropiadas como sustancia activa farmacéutica en un medicamento. Por lo tanto, otro objeto de la invención lo constituyen medicamentos que contienen por lo menos un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención, como también en forma opcional, sustancias accesorias y/o auxiliares apropiadas y/o, en forma opcional, otras sustancias activas.

Los medicamentos conforme a la invención contienen, además de por lo menos un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención, en forma opcional, sustancias accesorias y/o auxiliares apropiadas, también materiales portadores, sustancias de relleno, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y se pueden administrar como formas medicinales líquidas en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como formas medicinales semisólidas en forma de granulados, tabletas, pellets, parches, cápsulas, emplastos / emplastos pulverizadores o aerosoles. La elección de las sustancias auxiliares, etc. como también de las cantidades que se han de emplear de las mismas depende de si se debe aplicar el medicamento por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo, en la piel, las mucosas o en los ojos. Para la aplicación resultan apropiadas las preparaciones en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa, soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles como también aerosoles. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, en forma opcional, con la adición de agentes que promueven la

penetración en la piel, son preparaciones de aplicación percutáneas apropiadas.

Las formas de preparación aplicables por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención en forma retardada. Se pueden aplicar los derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención también en formas parenterales de depósito de larga duración como por ejemplo, implantes o bombas implantadas. Se pueden agregar principalmente otras sustancias activas conocidas por el especialista a los medicamentos conforme a la invención.

La cantidad de sustancia activa que ha de administrarse a los pacientes varía dependiendo del peso del paciente, del tipo de aplicación, de la indicación y del grado de gravedad de la enfermedad. En forma habitual, se emplean 0,00005 a 50 mg/kg, de preferencia, 0,001 a 0,5 mg/kg, de por lo menos un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención.

Para todas las formas existentes de los medicamentos conforme a la invención se prefiere en especial que el medicamento, además de por lo menos un derivado de ciclohexano espirocíclico, contenga otra sustancia activa más, en especial un opioide, de preferencia, un opioide fuerte, en especial morfina, o un anestésico, de preferencia, hexobarbital o halotan.

En una forma preferida del medicamento, un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención contenido se encuentra como diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como una mezcla no equimolar o equimolar de los diastereómeros y/o enantiómeros.

Como se puede leer en la introducción en el estado de la técnica, se identificó el receptor ORL1 en especial cuando se presenta dolor. De acuerdo a ello, se pueden emplear derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la

invención para elaborar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

Por lo tanto, otro objeto de la invención es el uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención para elaborar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención es el uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención para elaborar un medicamento para el tratamiento de los estados de ansiedad, del estrés y de síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y de la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, abuso y/o dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, problemas de absorción de sustancias nutritivas, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o bien como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o bien para la co-administración en el tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, ansiolisis, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la liberación de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas a ello, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para la reducción del potencial de adicción de los opioides.

En uno de los usos antes mencionados, se puede preferir que el derivado de ciclohexano espirocíclico utilizado se encuentre como un diastereómero y/o

24 29
28

enantiómero puro, como racemato o como una mezcla no equimolar o equimolar de los diastereómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento, en especial en una de las indicaciones antes mencionadas, de un mamífero no humano o personas que requiere o requieren un tratamiento para los dolores, en especial para los dolores crónicos, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención, o de un medicamento conforme a la invención.

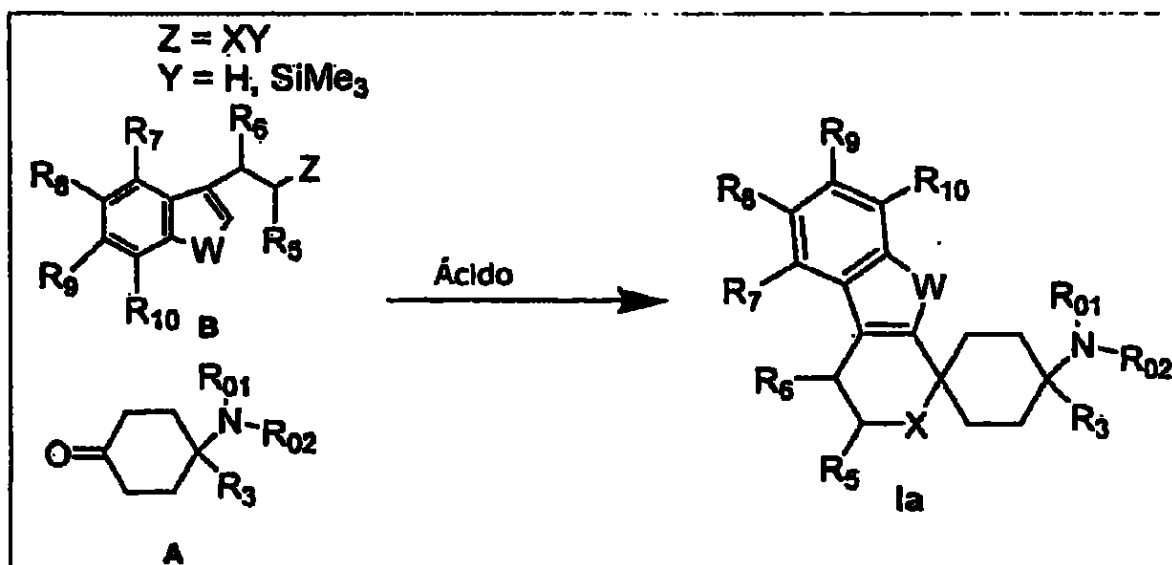
Otro objeto de la invención es un procedimiento para elaborar los derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención como se indica en la siguiente descripción y ejemplos. En especial es apropiado en esto un procedimiento, en adelante denominado procedimiento principal, para la elaboración de un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención con las siguientes etapas,

15 donde X , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado indicado de acuerdo a la fórmula I para los compuestos conforme a la invención,

y

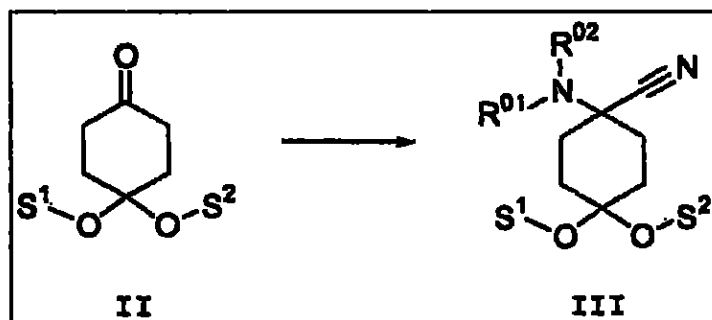
R^{01} y R^{02} tienen el significado indicado para los compuestos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I para R^1 y R^2 y pueden ser

20 adicionalmente en forma independiente entre sí para un grupo de protección:



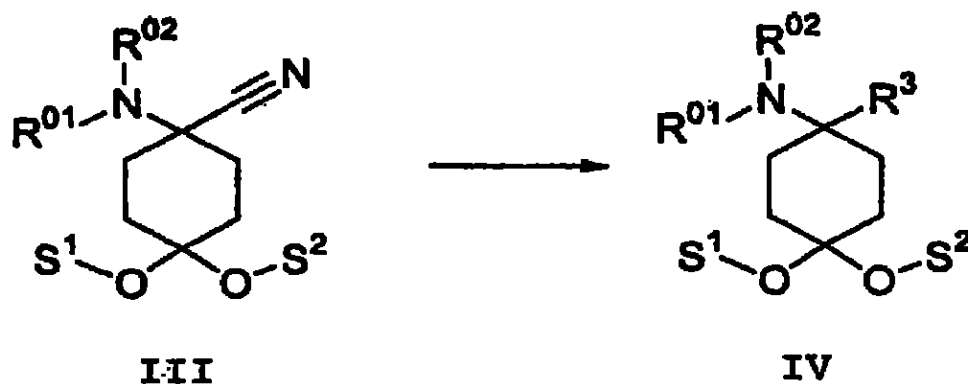
Para la elaboración de los compuestos de la fórmula general Ia, se transforman cetonas de la fórmula general A con heteroaromáticos de la fórmula general B agregándose ácido o su éster trimetilsilílico, por ejemplo éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metansulfónico o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado, por ejemplo dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, éter dietílico o nitrometano. La elaboración del intermediario A de cetona se realiza en especial conforme a la siguiente prescripción:

- a. conforme a la fórmula II se transforma una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S^1 y S^2 que son para grupos de protección – por ejemplo, alquilo sustituido o no sustituido, en especial $(CH_2)_n$ con $n = 2 - 4$, en presencia de un compuesto de la fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, de preferencia, cianuro de potasio o TMSCN, en un derivado de 1-amino- 4-oxo-ciclohexano carbonitrilo N-sustituido protegido conforme a la fórmula III;



en forma opcional, se acila o sulfona a continuación en cualquier orden y, en forma opcional, más de una vez y/o en los compuestos con R^{01} y/o R^{02} = grupo de protección, se degrada por lo menos una vez un grupo de protección y, en forma opcional, se acila, alquila o sulfona y/o en compuestos con R^{01} y/o $R^{02} = H$, se introduce por lo menos una vez un grupo de protección y, en forma opcional, se acila, alquila o sulfona,

b. se transforma el aminonitrilo conforme a la fórmula III con reactivos organometálicos, de preferencia, reactivos de Grignard u organolitio, de la fórmula Metal- R^3 , de modo que se produzca un compuesto conforme a la fórmula IV;

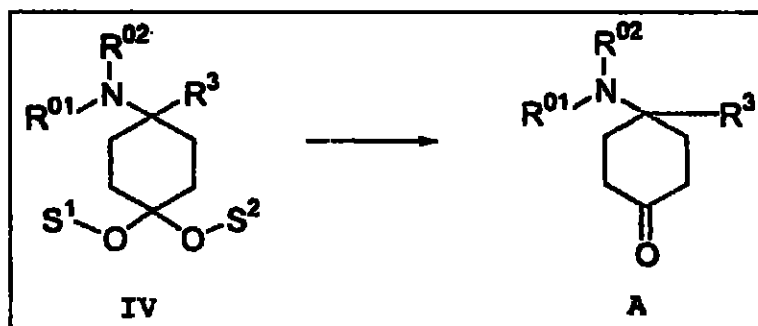


en forma opcional, se acila, alquila o sulfona a continuación en cualquier orden y, en forma opcional, más de una vez y/o en compuestos con R^{01} y/o R^{02} = grupo de protección, se degrada por lo menos un grupo de protección y, en forma opcional, se acila, alquila o sulfona y/o en compuestos con R^{01}

y/o $R^{02} = H$, se introduce por lo menos una vez un grupo de protección y, en forma opcional, se acila, alquila o sulfona,

c. en el compuesto conforme a la fórmula IV se degradan los grupos de protección S^1 y S^2 , de modo que se produzca un derivado de 4-

5 aminociclohexanona 4-sustituido conforme la fórmula A;



en forma opcional, se acila, alquila o sulfona a continuación en cualquier orden y, en forma opcional, más de una vez y/o en los compuestos con R^{01} y/o $R^{02} =$ grupo de protección, se degrada por lo menos una vez un grupo de protección y, en forma opcional, se acila, alquila o sulfona y/o en uno de los compuestos con R^{01} y/o $R^{02} = H$, se introduce por lo menos una vez un grupo de protección y, en forma opcional, se acila, alquila o sulfona, donde X, W, R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado indicado para los compuestos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I,

y

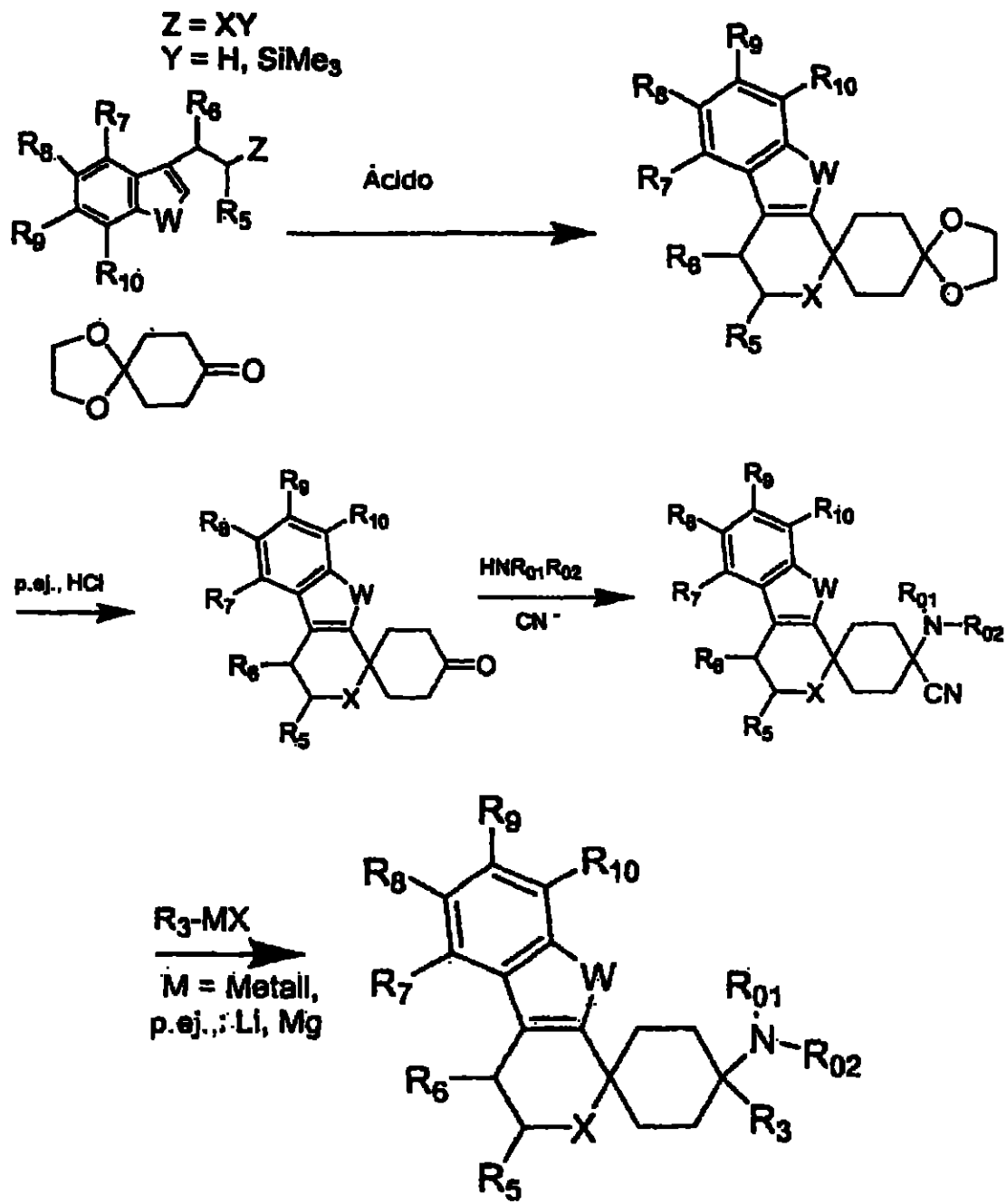
R^{01} y R^{02} tienen el significado indicado para los compuestos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I para R^1 y R^2 y pueden ser adicionalmente en forma independiente entre sí para un grupo de protección.

De manera alternativa, se puede realizar también la elaboración conforme al siguiente esquema, donde X, W, R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el

significado indicado para los compuestos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I,

y

R^{01} y R^{02} tienen el significado indicado para los compuestos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I para R^1 y R^2 y pueden ser adicionalmente en forma independiente entre sí para un grupo de protección.



Se pueden obtener derivados de ciclohexano espirocíclicos de la fórmula general I, en los cuales X significa NR^{17} y R^{17} significa COR^{12} o SO_2R^{12} , mediante la transformación de derivados de ciclohexano espirocíclicos de la fórmula general I, en los cuales X significa NH, mediante la transformación con un anhídrido o un cloruro de ácido agregándose una base, por ejemplo, trietilamina. De preferencia, esta reacción tiene lugar bajo irradiación de microondas.

Se pueden obtener derivados de ciclohexano espirocíclicos de la fórmula general I, en los cuales X significa SO o SO_2 , mediante la transformación de derivados de ciclohexano espirocíclicos de la fórmula general I, en los cuales X significa S, con un agente de oxidación, por ejemplo H_2O_2 .

El aislamiento de los compuestos conforme a la invención mediante cromatografía por columnas con gel de sílice como fase estacionaria y acetato de etilo, metanol, etanol, mezclas de acetato de etilo y metanol o etanol, o mezclas de acetato de etilo y éter dietílico como eluyente hace que se suelten los diferentes diastereoisómeros polares. Estos fueron caracterizados en virtud de su tiempo de elución en la separación como "el diastereoisómero más apolar de todos" (el tiempo de elución más corto) hasta "el diastereoisómero más polar de todos" (tiempo de elución más largo).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para explicar en forma más detallada la invención, pero no limitan la idea general de la invención.

Los volúmenes de producción de los compuestos elaborados no están optimizados.

Todas las temperaturas no están corregidas.

La indicación "éter" significa éter dietílico, "AE" acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalentes" significa equivalentes de cantidad de

sustancia, "pf." punto de fusión o bien margen de fusión, "des." descomposición, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min." minutos, "h" horas, "d" días, "% vol." porcentaje por volumen, "% m" porcentaje por masa y "M" es una indicación de concentración en mol/l.

5 Como fase estacionaria para la cromatografía de columnas, se empleó gel de sílice 60 (0,040 – 0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt.

Las investigaciones realizadas con cromatografía de capa fina se efectuaron con placas de HPTLC, gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt.

10 Las proporciones de mezcla de los eluyentes para investigaciones cromatográficas están indicadas siempre en volumen / volumen.

Los compuestos empleados a continuación se obtuvieron en el comercio o bien su elaboración es conocida en la técnica actual o se ha deducido de la técnica actual en forma evidente para el especialista. Especialmente relevantes son para ello las siguientes citas: Jirkovsky y colaboradores, J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937 – 940; Campaigne y colaboradores, J. Heterocycl. Chem., 2, 1965, 231 – 235; Efange y colaboradores, J. Med. Chem., 41, 1998, 4486 – 4491; Ellingboe y colaboradores, J. Med. Chem., 35, 1992, 1176 – 1183; Pearson y colaboradores, Aust. J. Chem., 44, 1991, 907 – 917; Yokohama y colaboradores, Chem. Pharm. Bull., 40, 1992, 2391 – 2398; Beck y colaboradores, J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813 – 822; Shinada y colaboradores, Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099 – 7102; Garden y colaboradores, Tetrahedron, 58, 2002, 8399 – 8412; Lednicer y colaboradores, J. Med. Chem., 23, 1980, 424 – 430.

25 Ejemplo 1: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol clorhidrato, diastereoisómero más apolar

Ejemplo 2: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol clorhidrato, diastereoisómero más polar

Y

Ejemplo 3: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato, diastereoisómero más apolar

Método A:

Bajo argón se agregó a una solución de 4-dimetil amino-4-fenil
ciclohexanona (1,1 g, 5,07 mmol) y 3-(2-trimetil silaniloetil) -1*H*-indol (1,4 g, 6,01
mmol) en DCM (30 ml) a -78° C dentro de 5 min bajo agitación éster trimetilsilílico
del ácido trifluorometansulfónico (1 ml, 5 mmol). Se agitó la preparación durante 1
h a -78° C. A continuación, se llevó la preparación durante un espacio de 4 h a TA
y se agitó por otras 10 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de
reacción con NaOH 1 M (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase
orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (2 x 30 ml). Se lavaron
las fases orgánicas combinadas con NaOH 1M (1 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml) y se
secaron sobre sulfato sódico. Después de la destilación del disolvente, se obtuvo
una sustancia sólida de color amarillo que se lavó con AE. Del producto bruto que
quedó se aisló después de la recristalización a partir de tolueno un isómero más
apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-
b] indol en un volumen de producción de 0,8 g que presentó un pf. de 279 – 284°
C. Se redujeron mediante evaporación la lejía madre y la solución de lavado de
AE. Mediante una purificación con cromatografía de columnas en gel de sílice
primeramente con AE / etanol (proporción de volumen 8 : 2) y luego con AE /
etanol (proporción de volumen 1 : 1), se pudo separar un compuesto más apolar
ya aislado (150 mg) como también otro isómero más polar. Se obtuvo el producto

más polar después de la recristalización a partir de tolueno en un volumen de producción de 60 mg con un pf. de 230 – 235° C.

Método B:

Se disolvió triptofol (322 mg, 2,0 mmol) y 4-dimetil amino-4-fenil
5 ciclohexanona (435 mg, 2,0 mmol) mientras se agitaba y se refrigeraba con hielo bajo argón en una mezcla de ácido acético (4 ml) y 85% por masa de ácido fosfórico (1 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a TA. Se succionó la sustancia sólida producida y se lavó con metanol. Se obtuvo sólo el diastereoisómero más polar de los dos diastereoisómeros posibles como sustancia
10 sólida de color blanco en un volumen de producción de 600 mg con un pf. de 280 – 284° C.

Método C:

Se colocaron bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (868 mg, 4 mmol) y triptofol (644 mg, 4 mmol) en DCM abs. (30 ml). Se agregó trietilamina
15 (0,07 ml, 0,5 mmol) a la solución. A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,9 ml, 4,7 mmol). Se agitó la preparación durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (50 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 30 ml). Se
20 lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (40 ml) el residuo en gran parte sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 h. En el caso de la sustancia sólida suspendida se trata de un diastereoisómero más apolar. El diastereoisómero más polar se encontraba en la solución
25 metanólica. Se obtuvo el isómero más apolar en un volumen de producción de 1,20 g con un pf. de 278 – 282° C. La recristalización a partir de isopropanol

entregó cristales de tipo algodón que contenían un equivalente de isopropanol. El pf. del producto recristalizado fue de 289 – 293° C.

Método D:

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (434 mg, 2 mmol) y triptofol (322 mg, 4 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,4 ml, 2,07 mmol). Se agitó la preparación durante 18 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (20 ml) el residuo en gran parte sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. En el caso de la sustancia sólida suspendida se trata de un diastereoisómero más apolar. El producto más polar se encontraba en la solución metanólica. Se obtuvo el diastereoisómero más apolar en un volumen de producción de 571 mg con un pf. de 284 – 286° C.

Método E:

Se disolvieron bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 3-(2-trimetilsilaniloxyetil)- 1H-indol (699 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de ácido trifluorometansulfónico (0,28 ml, 3,16 mmol). Se agitó la preparación durante 20 horas a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. En el caso del residuo sólido obtenido

después de la destilación del disolvente se trató del diastereoisómero más apolar (800 mg).

Ejemplo 1 – Clorhidrato del diastereoisómero más apolar:

Para la elaboración del clorhidrato, se disolvió el diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilén)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (500 mg, 1,38 mmol) en 2-butanona (40 ml), se mezcló con clorotrimetilsilano (250 µl, 1,98 mmol) y se agitó durante 3 h a TA. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se pudo obtener el clorhidrato del diastereoisómero más apolar en un volumen de producción de 420 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 278 – 280° C.

Con respecto al Ejemplo 1 se realizaron investigaciones en cuanto a la compatibilidad cardiocirculatoria. Se comprobó que el Ejemplo 1 presenta en comparación con los dos opioides usados clínicamente fentanilo y sufentanilo ventajas con respecto a la compatibilidad cardiocirculatoria.

Ejemplo 2 – Clorhidrato del diastereoisómero más polar:

Se agregó clorotrimetilsilano (25 µl, 0,198 mmol) a una solución del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilén)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (50 mg, 0,138 mmol) en 2-butanona (10 ml). Después de un tiempo de reacción de 2 h, se pudo aislar el clorhidrato precipitado del diastereoisómero más polar en un volumen de producción de 36 mg con un pf. de 271 – 272° C.

Ejemplo 3 – Hemicitrato del diastereoisómero más apolar:

Para la elaboración del hemicitrato, se disolvió el diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilén)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (1,2 g, 3,33 mmol) en etanol caliente (350 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (1,2 g, 6,25 mmol) en etanol (30 ml).

Después de enfriar, se dejó la preparación durante 4 h a alrededor de 10° C. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se pudo obtener el hemicitrato en un volumen de producción de 1,05 g como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 259 – 265° C.

5 **Ejemplo 4:** 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidro-2- tia-9-azafluoreno hemicitrato, diastereoisómero más apolar

Y

Ejemplo 5: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidro-2- tia-9-azafluoreno citrato, diastereoisómero más polar

10 **Método A:**

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (326 mg, 1,5 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il) etanotiol (266 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se realizó la adición del éster trimetilsilílico del ácido metansulfónico (254 µl, 1,65 mmol). Se agitó la preparación durante 4 d a TA.

15 Para el procesamiento, se succionó el metanosulfonato precipitado y se lavó con DCM (3 x 0,5 ml). Se obtuvo el metanosulfonato en un volumen de producción de 306 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 243 – 245° C. – Se procesó alcalinamente la fase de DCM (NaOH 1M, 30 ml, agitación intensa durante 1 h), se separaron las fases y se redujo mediante evaporación la fase de
20 DCM. Se revistió el residuo con etanol abs. (10 ml) y se agitó durante 30 min bajo reflujo. Después de reposar por varias horas a TA, se succionó el precipitado, se lavó con etanol (4 x 1 ml) y luego se secó. Se obtuvo una mezcla del diastereoisómero más apolar y más polar de 1,1-(3-dimetil- amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidro-2- tia-9-azafluoreno en un volumen de
25 producción de 182 mg.

Método B:

Se disolvieron bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (386,5 mg, 1,78 mmol) y 2-(1*H*-indol-3-il) etanotiol (315 mg, 1,78 mmol) en ácido acético (8 ml). Se enfrió la mezcla a 4° C y se agregó en gotas un 85% por masa de ácido fosfórico (2 ml). Con posterioridad, se agitó la preparación durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se enfrió la suspensión producida a 5° C, se mezcló con NaOH 1M (60 ml) y se agitó durante 1 h a TA. Después de la adición de DCM (50 ml) se agitó durante 2 h a TA. Se separaron las fases claras. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se destiló el DCM. De esta manera, se obtuvo uno de los diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9-tetrahydro-2-tia-9-azafluoreno como sustancia sólida de color blanco en un volumen de producción de 603 mg con un pf. de 236 – 238° C.

Ejemplo 4 – Hemicitrato del diastereoisómero más apolar:

Se disolvió la mezcla de diastereoisómeros obtenida conforme al método A (172 mg, 0,457 mmol) en etanol caliente (130 ml), se mezcló con ácido cítrico (88,6 mg, 0,461 mmol) y se agitó durante 10 min a 65° C. Después de enfriar a TA, se agitó la preparación durante 20 h. Se succionó la sustancia sólida producida, se lavó con etanol frío (2 x 0,5 ml) y se secó a continuación. Se obtuvieron 85 mg del hemicitrato del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil-pentametilen)- 1,3,4,9-tetrahydro-2-tia-9-azafluoreno (pf. 241 – 243° C).

Ejemplo 5 – Citrato del diastereoisómero más polar:

Se redujo la lejía madre etanólica obtenida conforme al Ejemplo 4 a una solución de 25 ml, se mezcló con 20 ml de Et₂O y se agitó a TA durante 1 hora. Se succionó el precipitado, se lavó con Et₂O (3 x 2 ml) y se secó (62 mg, pf. 165 – 169° C, mezcla de diastereoisómeros). A partir de la lejía madre se obtuvo mediante la adición de otros 50 ml de éter dietílico una vez más una sustancia

sólida de color blanco. También se succionó esta sustancia sólida, se lavó con Et₂O (3 x 2 ml) y se secó. Se obtuvieron 32 mg del citrato del diastereoisómero de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil- pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidro-2- tia-9-azafluoreno (pf. 155 – 160° C).

5 **Ejemplo 8: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2-oxa-9-tiafluoreno L-tartrato**

Método A:

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 2-(benzo [b] tiofen-3-il) etanol (178 mg, 1 mmol) en DCM abs.

- 10 A continuación, se realizó la adición de éster-trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (245 µl, 1,1 mmol). Se agitó la preparación durante 24 horas a TA. Después de este tiempo, la mezcla de reacción adquirió un tono pardusco y claro. Para el procesamiento, se agregaron 10 g de hielo y se ajustó la fase acuosa con NaOH 1M a un pH 11. Se separaron las fases. Se extrajo la fase
- 15 acuosa con DCM (3 x 10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (2 x 3 ml), se secaron y se redujeron mediante evaporación. A partir del residuo se obtuvo mediante agitación con etanol (15 ml) en el calor de la ebullición 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2-oxa- 9-tiafluoreno como sustancia sólida de color blanco pura en cuanto a
- 20 diastereoisómeros en un volumen de producción de 322 mg con un pf. de 219 – 222° C.

Método B:

- Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (231,4 mg, 1,06 mmol) y 2-(benzo [b] tiofen-3-il) etanol (190 mg, 1,06 mmol) en
- 25 DCM abs. (10 ml). A continuación, se realizó la adición de ácido metansulfónico (130 µl, 2 mmol). Se agitó la preparación durante 20 horas a TA. Después de este

tiempo, la mezcla de reacción adquirió un tono pardusco y claro. Para el procesamiento, se agregaron 20 ml de NaOH 1M y se agitó a TA durante 30 minutos. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa (pH 11) con DCM (3 x 10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (4 x 10 ml), se
5 secaron y se redujeron mediante evaporación. A partir del residuo se aisló mediante agitación con etanol (10 ml) en el calor de la ebullición 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2-oxa- 9-tiafluoreno como sustancia sólida de color blanco pura en cuanto a diastereoisómeros en un volumen de producción de 340 mg con un pf. de 218 – 222° C. Se obtuvo el mismo
10 diastereoisómero que se logró conforme al método A.

Ejemplo 6- L-tartrato:

Se disolvió 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2-oxa- 9-tiafluoreno (110 mg, 0,29 mmol) en etanol caliente (50 ml) y se mezcló con una solución de ácido L-tartárico 0,1M (3,2 ml, 0,32 mmol) en etanol. Después de
15 enfriar a TA, se agitó la preparación durante 24 h. Después de 24 h, se redujo mediante evaporación el disolvente hasta un volumen residual de alrededor de 10 ml. Se succionó la sustancia sólida sólo precipitada a TA, se lavó con etanol (3 x 1 ml) y se secó. De esta manera, se obtuvo el L-tartrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2-oxa- 9-tiafluoreno en un volumen de
20 producción de 130 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 220 – 224° C.

Ejemplo 7: 1,1-(3-dimetil amino-3-(4- fluorofenil) pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H- 2-oxa- 9-tiafluoreno triflato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-(4- fluorofenil) ciclohexanona (470,6 mg, 2 mmol) y 2-(benzo [b] tiofen-3-il) etanol (356,5 mg, 2
25 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó la adición de éster

trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,425 ml, 2,2 mmol). Se agitó la preparación durante 64 horas a TA. Para el procesamiento, se succionó la sustancia sólida precipitada, se lavó con DCM (3 x 1 ml) y se secó. Se obtuvo el triflato de 1,1-(3-dimetil amino-3-(4- fluorofenil)- pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2-oxa- 9-tiafluoreno en un volumen de producción de 383 mg como sustancia sólida de color blanco pura en cuanto a diastereoisómeros con un pf. de 212 – 215° C.

Ejemplo 8: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-dioxafluoreno hemicitrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (868 mg, 4 mmol) y 2-(benzofuran-3-il) etanol (648 mg, 4 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido metansulfónico (0,8 ml, 4,14 mmol). Se agitó la preparación durante 2 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DCM (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 h. Se succionó la parte insoluble en metanol. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-dioxafluoreno en un volumen de producción de 650 mg con un pf. de 206 – 208° C. Para la elaboración del hemicitrato, se disolvió el producto bruto obtenido (600 mg, 1,66 mmol) en etanol caliente (100 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (20 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, se precipitó una sustancia sólida que fue succionada después de 2 h de reposo. De este modo, se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetil amino-

3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-dioxafluoreno en un volumen de producción de 626 mg como sustancia sólida de color blanco (pf.: 201 – 202° C).

Ejemplo 9: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno diclorhidrato, diastereoisómero más apolar

5 Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (1,09 g, 5 mmol) y triptamina (800 mg, 5 mmol) con exclusión de oxígeno en 1,2-dicloroetano seco (50 ml). A esta mezcla se agregó mientras se agitaba ácido trifluoroacético (700 µl, 10 mmol) y sulfato sódico (2 g). Después de un tiempo de reacción de 15 h, se mezcló la mezcla de reacción nuevamente con ácido trifluoroacético (3 ml) y se

10 agitó durante otras 16 h a TA. Para el procesamiento, se destiló el disolvente y se mezcló el residuo con agua (20 ml). Se ajustó esta fase acuosa con NaOH (5 mol/l) a un pH 11 y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. El producto fue una mezcla de

15 los dos diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9- diazafluoreno que pudieron ser separados mediante cromatografía en gel de sílice con metanol. Se obtuvo el producto más apolar en un volumen de producción de 557 mg (31%) como sustancia sólida de color blanco. Para la

 elaboración del diclorhidrato, se suspendieron estos 557 mg en 2-butanona (7 ml) y se mezclaron con clorotrimetilsilano (500 µl, 3,75 mmol). Se succionó la

20 sustancia sólida producida en ello y se secó. De esta manera, se obtuvo el diclorhidrato del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 670 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 243 – 247° C.

Ejemplo 10: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno diclorhidrato, diastereoisómero más polar

25

AT

46
45

Como se describió para el Ejemplo 9, se obtuvieron también 449 mg del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1*H*-2,9- diazafluoreno como sustancia sólida de color blanco. Para la elaboración del diclorhidrato, se suspendieron estos 449 mg en 2-butanona (7 ml) y se mezclaron con clorotrimetilsilano (417 µl, 313 mmol). Se succionó la sustancia sólida producida en ello y se secó. De esta manera, se obtuvo el diclorhidrato del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1*H*-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 540 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 244 – 246° C.

10 **Ejemplo 11: 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1*H*-2,9- diazafluoreno clorhidrato, diastereoisómero más apolar**

Método A:

Se disolvió el diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1*H*-2,9-diazafluoreno (375 mg, 1,04 mmol) en piridina (10 ml). Con posterioridad, se agregó en gotas anhídrido acético (985 µl, 10,43 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. Para el procesamiento, se destiló piridina y se mezcló el residuo con agua (10 ml). Se ajustó la preparación con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con AE (3 x 15 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con metanol. De esta manera, se obtuvo la acetamida del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1*H*-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 356 mg como sustancia sólida de color blanco. Para la elaboración del clorhidrato, se suspendieron estos 356 mg en 2-butanona (5 ml) y se mezclaron con clorotrimetilsilano (178 µl, 1,34 mmol). Se succionó la sustancia sólida producida en ello y se secó. Se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero más apolar de 2-

acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 388 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 220 – 223° C.

Método B:

- 5 A una suspensión del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno (80 mg; 0,22 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se agregó trietilamina (0,31 ml; 2,23 mmol) y a continuación anhídrido acético (0,21 ml; 2,23 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un recipiente cerrado en un horno microondas (MLS-Ethos 1600 de la empresa MLS
- 10 GmbH, Leutkirch en Allgäu, Alemania) durante 10 minutos a 1.000 Watt a 130° C. Luego se agregó solución acuosa de hidróxido potásico 5 M (6 ml) y agua (4 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Después de separar la fase orgánica, secarla con sulfato sódico y quitar el disolvente en vacío, se realizó otra purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con AE y
- 15 metanol. Se obtuvieron 49 mg de la base acetilada. Se pudo llevar a cabo la precipitación del clorhidrato como se describe en el método A.

Ejemplo 12: 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen), 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno clorhidrato, diastereoisómero más polar

- Se disolvió el diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno (375 mg, 1,04 mmol) en piridina
- 20 (10 ml). Posteriormente, se agregó en gotas anhídrido acético (985 µl, 10,43 mmol) y se agitó durante 2 d a TA. Para el procesamiento, se destiló piridina y se mezcló el residuo con agua H₂O (10 ml). Se ajustó la preparación con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con AE (3 x 15 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato
- 25 sódico y se redujo mediante evaporación. Se purificó el producto mediante cromatografía de columna en gel de sílice con metanol. De esta manera, se

43
48
47

obtuvo la acetamida del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 339 mg como sustancia sólida de color blanco. Para la elaboración del clorhidrato, se suspendieron estos 339 mg en 2-butanona (5 ml) y se

5 mezclaron con clorotrimetilsilano (168 µl, 1,27 mmol). Se succionó la sustancia sólida producida en ello y se secó. De este modo, se obtuvo el clorhidrato del diastereoisómero más polar de 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 370 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 186 – 188° C.

10 **Ejemplo 13: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metoxi- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol clorhidrato**

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-ciclohexanona (550 mg, 2,5 mmol) y 5-metoxi-3- (2-trimetilsilaniloxi- etil)-1H-indol (789 mg, 3 mmol) en DCM abs. (30 ml). Se enfrió la solución con la ayuda de una mezcla de

15 hielo – cloruro sódico a alrededor de 0° C y se mezcló mientras se agitaba dentro de 5 min con éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,5 ml, 2,5 mmol). Se refrigeró la preparación otras 3 horas en un baño de hielo, se llevó durante aproximadamente 1 h a TA y a continuación, se agitó durante otras 10 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (30

20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (70 ml) el residuo en gran parte sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se agitó durante 2 h y se filtró la suspensión obtenida.

25 Se obtuvieron 478 mg de uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metoxi- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol

44
48

con un pf. de 244 – 246° C. Se disolvieron 430 mg de ello en 2-butanona (25 ml), se mezclaron con clorotrimetilsilano (250 µl, 1,98 mmol) y se agitaron durante 30 minutos a TA. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se obtuvo el clorhidrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metoxi-
5 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 396 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 279 – 280° C.

Ejemplo 14: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato, diastereoisómero más apolar

10 Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (434 mg, 2 mmol) y 3-(2-trimetilsilaniloxy- propil)-1H-indol (592 mg, 2,4 mmol) en DCM abs. (15 ml). Se refrigeró la solución con la ayuda de una mezcla de hielo – cloruro sódico a alrededor de 0° C y se mezcló mientras se agitaba dentro de 5 min con éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,39 ml, 2 mmol). Se
15 refrigeró la preparación otras 4 horas en un baño de hielo. Después de temperar a TA, se agitó durante otras 20 h. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la solución acuosa que quedó con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre
20 sulfato sódico. Se mezcló con metanol (70 ml) el residuo en gran parte sólido obtenido después de la destilación del disolvente y se agitó durante 2 horas. Se produjo una suspensión a partir de la cual se obtuvieron mediante filtración el diastereoisómero más apolar difícilmente soluble en metanol de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un
25 volumen de producción de 127 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 306 – 312° C. Se disolvieron 94 mg de ello en etanol caliente (50 ml) y se

mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (48 mg, 0,25 mmol) en etanol (10 ml). Después de enfriar, se dejó reposar la preparación durante 3 d. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se pudo obtener el hemicitrato del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 67 mg como sustancia sólida de color blanco (des. a partir de 280° C).

Ejemplo 15: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato, diastereoisómero más polar

Se disolvieron 4-dimetil amino-4- ciclohexanona (149 mg, 0,69 mmol) y 1-(1*H*-indol-3-il) propan-2-ol (120 mg, 0,69 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla se agregó lentamente en gotas ácido fosfórico (1 ml, 85% m). Después de un tiempo de reacción de 5 min, se produjo una solución roja a partir de la cual se precipitó una sustancia sólida de color blanco. Se agitó durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (20 ml), se ajustó con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. El residuo estuvo compuesto principalmente por el diastereoisómero más polar que se pudo obtener en un volumen de producción de 260 mg como sustancia sólida de color blanco. Para el procesamiento del citrato, se suspendieron estos 260 mg (0,69 mmol) en etanol caliente (20 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (133 mg, 0,69 mmol) en etanol (5 ml). Con esto, se introdujo completamente la sustancia en la solución y ya no se precipitó más al ser enfriado a alrededor de 5° C. Se sacó el etanol en un evaporador giratorio y de esta manera, se pudo obtener el citrato del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en

un volumen de producción de 392 mg como sustancia sólida de color blanco (pf.: 160 – 165° C).

Ejemplo 16: 6-bromo- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

- 5 Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 5-bromo- 3-(2-trimetilsilaniloxy- propil)-1H-indol (975 mg, 3 mmol) en DCM abs. (15 ml). Se refrigeró la solución con la ayuda de una mezcla de hielo – cloruro sódico a alrededor de 0° C y se mezcló mientras se agitaba dentro de 5 min con éster trimetilsilílico de ácido trifluorometansulfónico (0,6 ml,
- 10 3,1 mmol). Se refrigeró la preparación otras 2 horas en un baño de hielo. Después de temperar a TA, se agitó durante otras 20 h. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la solución acuosa que quedó con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 30 ml) y se secaron
- 15 sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (70 ml) el residuo en gran parte sólido obtenido después de la destilación del disolvente y se agitó durante 1 h. Se succionó el material que no se introdujo en la solución. Este se presentó como uno de los dos diastereoisómeros racémicos posibles de 6-bromo- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol que se
- 20 obtuvo de esta manera en un volumen de producción de 260 mg (19%) como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 287 – 293° C en forma pura. Se disolvieron 250 mg de ello en etanol caliente (120 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (120 mg, 0,62 mmol) en etanol (10 ml). Se enfrió la preparación y se dejó durante 20 h a alrededor de 10° C. Se
- 25 succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se pudo obtener el hemicitrato de de 6-bromo- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-

1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 188 mg como sustancia sólida de color blanco (pf. a partir de 230° C transformación de cristales, a partir de 290° C sublimación).

Ejemplo 17: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentameten)- 3-metil-6-nitro- 1,3,4,9-
5 tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato, diastereoisómero más apolar

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 5-nitro- 3-(2-trimetilsilanilo- propil)-1H-indol (876 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). Se refrigeró la solución con la ayuda de una mezcla de hielo – cloruro sódico a alrededor de 0° C y se mezcló mientras se agitaba dentro de 5
10 min con éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). Se refrigeró la preparación otras 2 horas en un baño de hielo. Después de temperar a TA, se agitó durante otras 70 h. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (50 ml) como también DCM (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la solución acuosa que quedó con
15 DCM (3 x 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30 ml) el residuo en gran parte sólido obtenido después de la destilación del disolvente y se agitó durante 1 h. La sustancia sólida insoluble en metanol se mostró como una mezcla de diastereoisómeros. Mediante la separación a través de cromatografía de
20 columnas en gel de sílice (eluyente: AE), se pudieron separar los dos diastereoisómeros racémicos. Se obtuvo el producto más apolar en un volumen de producción de 154 mg como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 252 – 265° C en forma pura. Se disolvieron 134 mg de ello en etanol caliente (150 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (110 mg, 0,57
25 mmol) en etanol (20 ml). Se enfrió la preparación y se dejó durante 20 h a alrededor de 10° C. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera,

se obtuvo el citrato del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-6-nitro- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 117 mg con un pf. de 258 – 262° C.

Ejemplo 18: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-6-nitro- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato, diastereoisómero más polar

Como se describió para el Ejemplo 17, se obtuvieron también 120 mg del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-6-nitro- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol con un pf. de 230 – 240° C. Se disolvieron estos 120 mg en etanol caliente (120 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (100 mg, 0,52 mmol) en etanol (10 ml). Se enfrió la solución y se redujo mediante evaporación en vacío hasta estar seca. Se absorbió el residuo obtenido en agua (10 ml), precipitándose el citrato como una sustancia sólida cristalina. Después de la filtración y del secado, se obtuvo el citrato del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-6-nitro- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 76 mg con un pf. de 190 – 192° C.

Ejemplo 19: 6-cloro-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato, diastereoisómero más apolar

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (600 mg, 2,76 mmol) y 5-cloro- 3-(2-trimetilsilaniloxi- propil)-1H-indol (846 mg, 3 mmol) en DCM abs. (30 ml). Se refrigeró la solución con la ayuda de una mezcla de hielo – cloruro sódico a alrededor de 0° C y se mezcló mientras se agitaba dentro de 5 min con éster trimetilsilílico de ácido trifluorometansulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). Se refrigeró la preparación otras 2 horas en un baño de hielo. Después de temperar a TA, se agitó durante otras 18 h. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó

la fase orgánica y se extrajo la solución acuosa que quedó con DCM (2 x 30 ml).

Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (50 ml) el residuo oleoso obtenido después de la destilación del disolvente y se agitó durante 1 h. Se produjo una

5 suspensión. Se separó la sustancia sólida insoluble en metanol y mediante separación a través de cromatografía de columnas en gel de sílice (diluyente: AE), se pudo obtener el diastereoisómero más apolar de 6-cloro- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 60 mg como sustancia sólida de color blanco (pf.: a partir de
10 180° C). Se disolvieron 55 mg de ello en etanol caliente (40 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (50 mg, 0,26 mmol) en etanol (10 ml). Se refrigeró la solución y se redujo mediante evaporación en vacío hasta secarse. Se absorbió el residuo obtenido en agua (10 ml), precipitándose el citrato del diastereoisómero más apolar de 6-cloro- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil
15 pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol como sustancia sólida cristalina. Después de la filtración y del secado, se obtuvieron 36 mg con un pf. de 185 – 195° C.

Ejemplo 20: 6-cloro- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato, diastereoisómero más apolar

20 Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 1-(5-cloro- 1H-indol-3-il)- propan-2-ol (209 mg, 1 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla se agregó lentamente en gotas ácido fosfórico (1 ml, 85% m). Después de un tiempo de reacción de 60 min, se produjo una solución roja. Se agitó durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua
25 (20 ml), se ajustó con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. El

producto estuvo compuesto casi exclusivamente por el diastereoisómero más polar de 6-cloro- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol (390 mg de sustancia sólida de color amarillo). Se suspendieron estos 390 mg en etanol caliente (20 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (385 mg, 2 mmol) en etanol (10 ml). Al enfriar a alrededor de 5° C, se precipitó el citrato del diastereoisómero más polar de 6-cloro- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol. Se succionó dicho citrato y se secó (768 mg de sustancia sólida de color amarillo, pf. 155 – 160° C).

Ejemplo 21: 3,9-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (434 mg, 2 mmol) y 1-metil- 3-(2-trimetilsilaniloxy- propil)-1H-indol (622 mg, 2 mmol) en DCM abs. (20 ml), se mezclaron mientras se agitaba con ácido trifluorometansulfónico (0,18 ml, 2 mmol) y se agitaron durante 20 h. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la solución acuosa que quedó con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (50 ml) el residuo obtenido después de la destilación del disolvente y se agitó durante 1 h. Se separó la sustancia sólida insoluble en metanol y se secó. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 3,9-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (560 mg, pf. 210 – 212° C). Se disolvieron 388 mg de ello en etanol caliente (50 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (384 mg, 2 mmol) en etanol (20 ml). Se enfrió la solución y se redujo mediante evaporación en vacío hasta

51 86 56

secarse. Se absorbió el residuo obtenido en agua (20 ml), precipitándose el citrato después de mezclar en un mortero como sustancia sólida cristalina. Para completar la precipitación, se dejó reposar la solución acuosa durante la noche. Después de la filtración y del secado, se obtuvieron 285 mg del citrato de 3,9-
5 dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (pf. 156 – 158° C).

Ejemplo 22: 1,1-(3-dimetil amino-3-(4- fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4- (4-fluorofenil)

10 ciclohexanona (705 mg, 3 mmol) y triptofol (483 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml).

A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). Se agitó la preparación durante 18

horas a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la

15 fase acuosa que quedó con DMC (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (240 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. Se succionó la sustancia sólida obtenida en la suspensión. De esta manera, se obtuvo uno de los dos

20 diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetil amino-3-(4- fluorofenil) pentametilen), 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (755 mg, pf. 292 – 302° C). Se disolvieron estos 755 mg en etanol caliente (400 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (50 ml). Después del enfriamiento a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 2 h.

25 Se succionó la sustancia sólida producida. Se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-(4- fluorofenil)- pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol

(632 mg de sustancia sólida de color blanco, pf. 241 – 250° C bajo descomposición).

Ejemplo 23: 1,1-(3-dimetil amino-3-(3- fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

5 Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4- (3-fluorofenil) ciclohexanona (434 mg, 1,84 mmol) y triptofol (296 mg, 1,84 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,38 ml, 1,97 mmol). Se agitó la preparación durante 20 horas a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción
10 con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (20 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. Se succionó la sustancia
15 sólida obtenida en la suspensión. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles (482 mg, pf. 298 – 301° C). Se disolvieron estos 482 mg en etanol caliente (400 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (490 mg, 2,55 mmol) en etanol (50 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 2 h. Se succionó la
20 sustancia sólida producida. Se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-(3-fluorofenil)- pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (351 mg de sustancia sólida, pf. 286 – 291° C, a partir de 245 transformación de cristales, por sobre 280° C sublimación).

Ejemplo 24: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato, diastereoisómero más
25 apolar

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 2-(5-fluoro- 1H-indol-3-il)- etanol ("5-fluorotriptofol", 537 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). Se agitó la preparación durante 20 horas a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. Se succionó la sustancia sólida obtenida en la suspensión y se secó. De esta manera, se obtuvieron 955 mg del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (pf. 284 – 292° C). Se disolvieron 850 mg de ello en etanol caliente (900 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (1 g, 5,2 mmol) en etanol (20 ml). Después de alrededor de 15 minutos, se precipitaron cristales en el calor de la ebullición. Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 2 h. Se succionó la sustancia sólida producida. Se obtuvieron 640 mg del hemicitrato como sustancia sólida de color blanco (pf. 258 – 282° C).

Ejemplo 25: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato, diastereoisómero más polar

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 2-(5-fluoro- 1H-indol-3-il)- etanol ("5-fluorotriptofol", 179 mg, 1 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla se agregó lentamente en gotas ácido fosfórico (1 ml, 85% m). Se agitó durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la

preparación con agua (20 ml), se ajustó con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato sódico y se redujo mediante evaporización. Se suspendió el residuo (364 mg de sustancia sólida de color blanco) en etanol caliente (20 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (185 mg, 0,96 mmol) en etanol (5 ml). Con ello, se introdujo completamente el residuo en la solución y tampoco se precipitó más al ser enfriado a alrededor de 5° C. Se sacó el etanol en un vaporizador giratorio y, de este modo, se obtuvo el hemicitrato del diastereoisómero más polar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 548 mg como sustancia sólida de color blanco (pf. 148 – 155° C).

Ejemplo 26: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (325 mg, 1,5 mmol) y 2-(5-metil- 1H-indol-3-il)- etanol ("5-metiltryptofol, 262 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,3 ml, 1,55 mmol). Se agitó la preparación durante 24 horas a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. Se succionó la sustancia sólida suspendida. Se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (430 mg, pf. 259 – 270° C). Se disolvieron estos 350 mg de ello en etanol

55 60 59

caliente (300 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (300 mg, 1,56 mmol) en etanol (10 ml). Después de alrededor de 15 minutos, se precipitaron cristales en el calor de la ebullición. Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 2 h. Se succionó la

5 sustancia sólida producida. De esta manera, se pudo obtener el hemicitrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 380 mg (sustancia sólida de color blanco, pf. 243 – 265° C).

Ejemplo 27: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 9-fenil- 1,3,4,9-

10 tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (325 mg, 1,5 mmol) y 2-(1-fenil 1H-indol-3-il)- etanol (355 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de ácido trifluorometansulfónico (0,14 ml, 1,58 mmol). Se agitó la preparación durante 20 h

15 a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del

20 disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. Se succionó la sustancia sólida suspendida. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 9 fenil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (385 mg, pf. 256 – 261° C). Se disolvieron 672 mg de este diastereoisómero de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 9-fenil-

25 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en etanol caliente (500 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (500 mg, 2,6 mmol) en etanol

(20 ml). A continuación, se redujo mediante evaporación la solución a alrededor de 100 ml. Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 48 h. Se succionó la sustancia sólida producida. Se obtuvieron 570 mg del citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 9-fenil- 1,3,4,9-

5 tetrahidropirano [3,4-b] indol (sustancia sólida de color blanco, pf. 255 – 260° C, a partir de 205° C transformación de los cristales).

Ejemplo 28: 1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano-
[3,4-b] indol hemicitrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona
10 (609 mg, 3 mmol) y triptofol (483 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de ácido trifluorometansulfónico (0,28 ml, 3,16 mmol). Se agitó la preparación durante 20 horas a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó
15 con DMC (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. Se succionó la sustancia sólida obtenida en la suspensión. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles
20 de 1,1-(3-metil amino-3-fenil- pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 630 mg (pf. 260 – 262° C). Se disolvieron 600 mg de ello en etanol caliente (150 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (10 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 12 h. Se
25 succionó la sustancia sólida producida. Se obtuvieron 663 mg del hemicitrato de

1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol
(sustancia sólida, pf. 252 – 254° C).

Ejemplo 29: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen) -6-metil- 3,4-dihidro- 1H-
2,9- diazafluoreno citrato

5 Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (1,2 g, 5,53 mmol) y 5-
metil triptamina (963 mg, 5,53 mmol) con exclusión de oxígeno en metanol seco
(40 ml). A esta mezcla, se agregó sulfato sódico (2 g). Después de un tiempo de
reacción de 24 h, se destiló el metanol y se suspendió el residuo en 1,2-
dicloroetano (40 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (4
10 ml) y se agitó durante 18 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación
con agua (30 ml), se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11 y se extrajo con 1,2-
dicloroetano (3 x 30 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo
mediante evaporación. Se recristalizó el residuo sólido de color marrón a partir de
metanol. Se obtuvieron 236 mg de una sustancia sólida de color blanco. Se
15 disolvieron 100 mg de ello en etanol caliente (10 ml) y se mezclaron con una
solución de ácido cítrico igualmente caliente (62 mg, 0,32 mmol) en etanol (1 ml).
Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 4
h. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se obtuvo el citrato
de un diastereoisómero de 1,1-(3- dimetil amino-3-fenil- pentametilen)- 6-metil-
20 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 150 mg (como
sustancia sólida de color blanco, pf. 205 – 206° C).

Ejemplo 30: 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil- 3,4-
dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno citrato

Se disolvieron 120 mg (0,32 mmol) del 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil
25 pentametilen)- 6-metil- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno elaborado conforme al
Ejemplo 29 en piridina (10 ml). Con posterioridad, se agregó en gotas anhídrido

acético (305 µl, 3,2 mmol) y se agitó durante 3 h a TA. Para el procesamiento, se redujo la piridina mediante evaporación, se diluyó la preparación con agua (10 ml), se ajustó con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con AE (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico y se redujeron mediante evaporación y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con metanol. Se obtuvieron 120 mg de una espuma de color blanco que se disolvieron en etanol caliente (10 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (67 mg, 0,35 mmol) en etanol (1 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación por 4 h. Se succionó la sustancia sólida producida. Se obtuvo el citrato de 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil- pentametilen)- 6-metil- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 175 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 162 – 167° C).

Ejemplo 31: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 7-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9- diazafluoreno citrato, diastereoisómero más polar

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (544 mg, 2,5 mmol) y 6-fluoro triptamina (445 mg, 2,5 mmol) en metanol seco (20 ml). A esta mezcla, se agregó sulfato sódico (1 g). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló metanol y se suspendió el residuo en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 18 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (20 ml), se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11 y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico y se redujeron mediante evaporación. Se recristalizó el residuo sólido de color blanco a partir de metanol y se obtuvo de la lejía madre el diastereoisómero más polar (300 mg de sustancia sólida de color blanco). Se disolvieron estos 300 mg en etanol caliente

(20 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (193 mg, 1 mmol) en etanol (2 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 4 horas. Se succionó la sustancia sólida producida y se secó. De esta manera, se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 7-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 430 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 224 – 226° C).

Ejemplo 32: 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 7-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno citrato, diastereoisómero más apolar

Se recrystalizó una vez más a partir de AE el residuo obtenido de metanol mediante recrystalización conforme al Ejemplo 31. Se obtuvieron 330 mg del diastereoisómero más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 7-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno como sustancia sólida de color blanco. Se disolvieron 150 mg de ello en piridina (10 ml). Con posterioridad, se agregó en gotas anhídrido acético (380 µl, 4 mmol) y se agitó durante 3 d a TA. Para el procesamiento, se redujo mediante evaporación, se diluyó la preparación con agua (10 ml), se ajustó con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con AE (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico y se redujeron mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con metanol. Se disolvieron los 154 mg obtenidos de 2-acetil- 1,1-(3-dimetil- amino-3-fenil pentametilen)- 7-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en etanol caliente (10 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (87 mg, 0,45 mmol) en etanol (1 ml). Después del enfriamiento a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 4 horas. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se obtuvo el citrato del diastereoisómero más apolar de 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil

pentametilen)- 7-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9- diazafluoreno en un volumen de producción de 230 mg (sustancia sólida de color blanco, pf. 135 – 140° C).

Ejemplo 33: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 3,4-dihidro- 1H-2,9- diazafluoreno citrato

- 5 Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (435 mg, 2 mmol) y 2-(1H- indol-3-il)- 1-metiletilamina racémica ("DL- α -metiltryptamina", 348 mg, 2 mmol) en metanol seco (20 ml). A esta mezcla, se agregó sulfato sódico (1 g). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló metanol y se suspendió el residuo en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido
- 10 trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (20 ml), se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11 y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. El residuo fue una mezcla no combinada de los dos diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil- pentametilen)- 3-
- 15 metil- 3,4-dihidro- 1H-2,9- diazafluoreno, los cuales pudieron ser purificados mediante recristalización a partir de metano, pero no pudieron ser separados (660 mg de sustancia sólida de color blanco). Se disolvieron 200 mg de ello en etanol caliente (15 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (124 mg, 0,64 mmol) en etanol (2 ml). Después de enfriar a alrededor de
- 20 5° C, se dejó reposar la preparación durante 3 horas. Se succionó la sustancia sólida producida y se secó. De esta manera, se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno en un volumen de producción de 140 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 209 – 212° C). En esta precipitación del citrato, se obtuvo sólo uno de los dos
- 25 diastereoisómeros.

Ejemplo 24: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-**2,9- diazafluoreno diclorhidrato**

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (1,01 mg, 4,64 mmol) y 5-fluorotriptamina (827 mg, 4,64 mmol) en metanol seco (40 ml). A esta mezcla, se
5 agregó sulfato sódico (2 g). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló metanol y se suspendió el residuo en 1,2-dicloroetano (40 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó durante 16 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (40 ml), se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11 y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 25 ml). Se
10 secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico y se redujeron mediante evaporación. Se recristalizó el residuo sólido de color marrón obtenido a partir de metanol, se disolvió la mezcla obtenida compuesta por el diastereoisómero más polar y más apolar de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9- diazafluoreno (110 mg de sustancia
15 sólida de color blanco) en 2-butanona (3 ml) y se mezcló con cloro trimetilsilano (97 µl, 0,73 mmol. Se succionó la sustancia sólida producida y se secó. El diclorhidrato obtenido de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno (131 mg de sustancia sólida de color blanco, pf.: 228 – 232° C) fue una mezcla de 60:40 de los dos diastereoisómeros.

Ejemplo 35: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 3-metil- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 1-(5-fluoro- 1H-indol-3-il)- propan-2-ol (579 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster
25 trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). Se agitó la preparación durante 20 horas a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla

de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DMC (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (25 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 horas. Se succionó la sustancia sólida insoluble en metanol. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] en un volumen de producción de 856 mg (pf.: 232 – 236° C). Se disolvieron 800 mg de ello en etanol caliente (200 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (600 mg, 3,12 mmol) en etanol (20 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, no se pudo observar ninguna formación de cristales. Se redujo mediante evaporación la solución en vacío. Se mezcló el residuo con agua (30 ml). Después de mezclar en un mortero, se precipitó un precipitado que se succionó después de la cristalización completa (hemicitrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol, 807 mg de sustancia sólida de color blanco, pf.: 180 – 182° C).

Ejemplo 36: 3,6-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenilpentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato, diastereoisómero más apolar

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (651 mg, 3 mmol) y 1-(5-metil- 1H-indol-3-il)- propan-2-ol (567 mg, 3 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición muy rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,6 ml, 3,1 mmol). Se agitó la preparación durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase

orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DCM (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y se agitó durante 15 h. Mediante la filtración de la sustancia sólida insoluble en metanol, se obtuvo el diastereoisómero más apolar de los dos diastereoisómeros racémicos posibles de 3,6-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol (840 mg, pf.: 292 – 296° C). Se disolvieron 600 mg de ello en etanol caliente (300 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (400 mg, 2,08 mmol) en etanol (20 ml). Ya en el calor de la ebullición, comenzó a precipitarse una sustancia sólida. Para completar la cristalización, se dejó la solución durante 15 h a alrededor de 5° C. A continuación, se separó el precipitado y se secó. De esta manera, se pudo obtener el hemicitrato del diastereoisómero más apolar de 3,6-dimetil- 1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 630 mg (sustancia sólida de color blanco, pf. 258 – 276° C).

Ejemplo 37: 3,6-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenilpentametilen)- 1,3,4,9-

tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato, diastereoisómero más polar

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 1-(5-metil- 1*H*-indol-3-il)- propan-2-ol (189 mg, 1 mmol) en ácido acético conc. (4 ml). A esta mezcla, se agregó lentamente en gotas ácido fosfórico (1 ml, 85% m). Después de un tiempo de reacción de 60 min, se produjo una solución de color rojo. Se agitó durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (40 ml), se ajustó con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. Se suspendió el residuo (370 mg de sustancia sólida de color blanco)

en etanol caliente (20 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (385 mg, 2 mmol) en etanol (10 ml). Se introdujo el residuo completamente en la solución, pero al enfriar a alrededor de 5° C se precipitó nuevamente. Se succionó el citrato del diastereoisómero más polar de 3,6-dimetil-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9 tetrahidropirano [3,4-b] indol y se secó (690 mg de sustancia sólida de color blanco, pf.: 162 – 168° C).

Ejemplo 38: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 9-fenil- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (435 mg, 2 mmol) y 2-(1-fenil- 1H-indol-3-il)- etanol (503 mg, 2 mmol) en ácido acético conc. (8 ml). A esta mezcla, se agregó lentamente en gotas ácido fosfórico (2 ml, 85% m).

Después de un tiempo de reacción de 30 min, se produjo una solución de color rojo. Se agitó durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (40 ml), se ajustó con NaOH 5M a un pH 11 y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se redujo mediante

evaporación. El residuo contenía solamente uno de los dos diastereoisómeros racémicos posibles del producto objetivo y se le pudo obtener en un volumen de producción de 900 mg como sustancia sólida de color blanco. Se suspendieron estos 900 mg en etanol caliente (50 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (770 mg, 4 mmol) en etanol (15 ml). Se succionó la sustancia sólida precipitada al enfriar a alrededor de 5° C y se secó. De esta manera, se pudo obtener el citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 9-fenil- 1,3,4,9 tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 1,2 g como sustancia sólida de color blanco (pf.: 253 – 256° C).

Ejemplo 39: 1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9-tetrahidro- 2-tia-9 azafluoreno metanosulfonato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-(fluorofenil) ciclohexanona (353 mg, 1,5 mmol) y 2-(1H-indol-3-il) etanotiol (266 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se realizó la adición de éster trimetilsilílico del ácido metansulfónico (254 µl, 1,65 mmol). Después de agitar durante 20 h a TA, no se pudo ver ningún precipitado. Se agregó a la mezcla de reacción una vez más éster trimetilsilílico del ácido metansulfónico (254 µl, 1,65 mmol). Con posterioridad, se agitó la preparación durante 3 d a TA. Para el procesamiento, se succionó el metanosulfonato precipitado y se lavó con DCM (3 x 1 ml) y éter dietílico (3 x 3 ml). Se obtuvo el metanosulfonato de uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluorofenil) pentametilen)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno en un volumen de producción de 550 mg como sustancia sólida de color blanco (pf.: 245 – 250° C).

Ejemplo 40: 1,1-(3-dimetil amino-3-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno metanosulfonato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-(3-fluorofenil) ciclohexanona (353 mg, 1,5 mmol) y 2-(1H-indol-3-il) etanotiol (266 mg, 1,5 mmol) en DCM abs. (10 ml). A continuación, se realizó la adición de ácido metansulfónico (195 µl, 3 mmol). Después de 2 h de agitar a TA, la mezcla de reacción fue una solución clara. Después de otras 16 h a TA, se precipitó mucho precipitado de color blanco. Se diluyó la suspensión con DCM (5 ml). Se succionó el precipitado, se lavó con DCM (3 x 1 ml) y se secó. Se obtuvo el metanosulfonato de uno de los dos diastereoisómeros posibles de 1,1-(3-dimetil amino-3-(3-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno como una sustancia sólida de color crema (695 mg, pf.: 258 – 260° C).

Ejemplo 41: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro-1H-9-oxa-2-tiafluoreno citrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (2,06 g, 9,5 mmol) y 2-(benzofuran-3-il) etanotiol (1,70 g, producto bruto que contiene según la NMR alrededor de un 80% de tiol deseado) en DCM abs. (25 ml). A continuación, se realizó la adición de ácido metansulfónico (680 µl, 10,45 mmol). Se agitó la preparación durante 4 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la preparación con agua (15 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido sulfúrico 2M y se redujo mediante evaporación. Se lavó el residuo pegajoso de color amarillo con éter dietílico (3 x 10 ml) y a continuación, se mezcló con NaOH 2M (20 ml). Se extrajo la mezcla obtenida con éter dietílico (3 x 15 ml). Se secó la fase etérica sobre sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. A partir del residuo obtenido, se aisló uno de los dos diastereoisómeros posibles del producto objetivo mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con AE / etanol en una proporción de volumen de 9 : 1 (112 mg de sustancia sólida de color blanco, pf. 160 – 165° C). Se disolvieron estos 112 mg en etanol hirviendo (12 ml), se mezclaron con una solución etanólica (2 ml) de ácido cítrico (62 mg, 0,324 mmol) y se agitaron durante 10 min. Después de enfriar, se redujo la solución mediante evaporación a alrededor de 5 ml y se llevó a una temperatura de alrededor de 5° C. Se separó el precipitado de color blanco precipitado después de aproximadamente 6 h, y se secó. Se obtuvieron 112 mg del citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-9-oxa- 2-tiafluoreno (sustancia sólida de color blanco, pf.: 207 – 209° C).

Ejemplo 42: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,2,3,4- tetrahidro-benzo [4,5] furo [2,3-c] piridina citrato

Se disolvieron 2-(benzofuran-3-il) etilamina (0,74 g, 4,6 mmol) y 4-dimetil amino-4-fenil- ciclohexanona (1,01 g, 4,6 mmol) en metanol (35 ml) y se agitaron

67

22
71

durante 24 h a TA. Con posterioridad, se redujo mediante evaporación la preparación hasta secarse. Se suspendió el residuo en 1,2-dicloroetano seco (40 ml) y se mezcló con ácido trifluoroacético (4 ml). Se agitó la mezcla durante 24 h a TA. Para el procesamiento, se ajustó con NaOH 5M un pH de 11. Después de la adición de AE (20 ml) realizada a continuación, se precipitó un diastereoisómero del producto objetivo como un precipitado de color blanco. Después de 15 min, se succionó el precipitado y se secó (867 mg, pf.: 193 – 196° C). Se disolvieron 400 mg de ello en etanol caliente (9 ml) y se mezclaron con una solución etanólica igualmente caliente de ácido cítrico (212 mg, 1,1 mmol en 3 ml de etanol). Con ello, se precipitó en seguida otro precipitado. Para completar la precipitación, se dejó la preparación durante 4 h a alrededor de 5° C. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,2,3,4- tetrahidro-benzo [4,5] furo [2,3-c] piridina en un volumen de producción de 400 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 222 – 224° C).

Ejemplo 43: 6,6-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,2,3,4,4a, 6,7,11c-octahidro- 5-oxa-7-azabenzos [c]fluoreno citrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (261 mg, 1,2 mmol) y 2-(1H-indol-3-il)- ciclohexanol rac. (260 mg, 1,2 mmol) en DCM abs. (20 ml). A continuación, se realizó una adición rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,25 ml, 1,3 mmol). Se agitó la preparación durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 1M (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DCM (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se redujeron mediante evaporación hasta secarse. La sustancia sólida

formada a partir del residuo después de la adición de metanol (alrededor de 25 ml) estuvo compuesta, según la NMR, por los dos productos objetivo

diastereoisoméricos que se habían de esperar. Se refrigeró la mezcla durante 2 h a alrededor de 5° C para completar la precipitación. A continuación, se succionó la

5 sustancia sólida y se secó. De esta manera, se obtuvo la mezcla de

diastereoisómeros del producto objetivo en un volumen de producción de 277 mg con un pf. de 150 – 170° C. Se disolvieron 250 mg de ello en etanol caliente (200 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (192 mg, 1 mmol) en etanol (20 ml). Asimismo, después del enfriamiento de la mezcla de

10 reacción a alrededor de 5° C, no se pudo observar una formación de cristales. Por esta razón, se redujo la solución mediante evaporación en vacío a alrededor de 30 ml y se dejó durante 3 d a alrededor de 5° C. Se obtuvieron 190 mg del citrato de una mezcla de aproximadamente 60 : 40 de los dos diastereoisómeros de 6,6-(3-dimetil amino-3-fenil- pentametilen)-1,2,3,4,4a,6,7,11c- octahidro- 5-oxa-7-

15 azabenzofluoreno (sustancia sólida de color blanco, pf.: 184 – 192° C).

Ejemplo 44: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-bromo- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

Se colocaron previamente 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (326 mg, 1,5 mmol) y 5-bromo-3- (2-trimetilsilaniloxy-etil)- 1H-indol (468 mg, 1,5 mmol) en

20 DCM (50 ml). A continuación, se realizó una adición rápida de ácido

trifluorometansulfónico (0,145 ml, 1,51 mmol). Se agitó la preparación durante 15 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 2M (10 ml) y se agitó durante 30 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase

acuosa con DCM (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con

25 agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (30

ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y

se agitó durante 15 h a TA. Se succionó la sustancia sólida suspendida en metanol. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros del producto objetivo en un volumen de producción de 583 mg (pf.: 271 – 281° C). Se disolvieron 550 mg de ello en etanol caliente (300 ml) y se mezclaron con una
5 solución etanólica de ácido cítrico igualmente caliente (385 mg, 2 mmol en 20 ml). Ya en el calor de la ebullición, se precipitó una sustancia sólida cristalina. Para completar la cristalización, se dejó la preparación durante 12 h a 5° C. Se succionó la sustancia sólida producida. De este modo, se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-bromo- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indol
10 en un volumen de producción de 510 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 262 – 267° C).

Ejemplo 45: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidro-pirano- [3,4-b] indol-6-ol citrato

Se colocaron previamente 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (490 mg, 2,26 mmol) y 3-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-5-ol (400 mg, 2,26 mmol) en DCM (150 ml).
15 A continuación, se realizó una adición rápida de éster trimetilsilílico del ácido trifluorometansulfónico (0,45 ml, 2,3 mmol). Se agitó la preparación durante 3 d a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con 1 M de NaOH (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla, se separó la fase orgánica y
20 se extrajo la fase acuosa que quedó con DCM (3 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (50 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente. Se redujo mediante evaporación la solución clara producida a alrededor de 10 ml y se dejó que reposara durante 2 h a 5° C. Se
25 succionó la sustancia sólida precipitada a partir de metanol. Se obtuvo uno de los dos productos objetivo diastereoisoméricos (180 mg, pf.: 252 – 257° C). Se

disolvieron 160 mg de ello en etanol caliente (20 ml) y se mezclaron con una solución etanólica de ácido cítrico igualmente caliente (150 mg, 0,78 mmol en 10 ml). Ya en el calor de la ebullición, se precipitó una sustancia sólida cristalina. Para completar la cristalización, se dejó la preparación durante 20 h a 5° C. Se succionó la sustancia sólida producida. De este modo, se obtuvo el citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b] indo-6-ol en un volumen de producción de 125 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 248 – 254° C).

Ejemplo 46: (3S)-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 3-metoxicarbonil- 1H-2,9-diazafluoreno citrato

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (434,8 mg, 2 mmol) y éster L-triptofan-metilico éster metílico del ácido ((2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il) propiónico, 436,5 mg, 2 mmol) en metanol seco (20 ml). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló metanol y se suspendió el residuo oleoso de color amarillo en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 18 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (20 ml) y se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11. Después de la adición de AE (20 ml), se precipitó una sustancia sólida de color blanco que fue succionada. Se lavó la sustancia sólida con agua (3 x 5 ml) y se secó. En este caso, se trató de una mezcla de diastereoisómeros del producto objetivo (70% apolar : 30% polar), que se pudo obtener como sustancia sólida de color blanco en un volumen de producción de 600 mg. Se disolvieron estos 600 mg en etanol caliente (30 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (276 mg, 1,44 mmol) en etanol (5 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 4 h. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se pudo obtener el citrato de (3S)-

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 3-metoxycarbonil- 1H-2,9-diazafluoreno como una mezcla de alrededor de 70 : 30 del diastereoisómero más apolar y más polar en un volumen de producción de 875 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 193 – 196° C).

5 **Ejemplo 47: (3S) -1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro-1H- 2,9-diazafluoreno- 3-metanol citrato**

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (434,8 mg, 2 mmol) y L-triptofanol ((2S)-2-amino-3- (1H-indol-3-il)- propan-1-ol (380,5 mg, 2 mmol) en metanol seco (20 ml). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló

10 metanol y se suspendió el residuo oleoso de color amarillo en 1,2-dicloroetano (20 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 18 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (20 ml) y se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11. Después de la adición de AE (20 ml), se precipitó una sustancia sólida de color blanco que fue succionada. Se lavó

15 la sustancia sólida con agua (3 x 5 ml) y se secó. En este caso, se trató de una mezcla de los diastereoisómeros del producto objetivo (30% apolar : 70% polar) que se pudo obtener como sustancia sólida de color blanco con un volumen de producción de 700 mg. Se disolvieron estos 700 mg en etanol caliente (40 ml) y se mezclaron con una solución de ácido cítrico igualmente caliente (346 mg, 1,8

20 mmol) en etanol (5 ml). Después de enfriar a alrededor de 5° C, se dejó reposar la preparación durante 4 h. Se succionó la sustancia sólida producida. De esta manera, se pudo obtener el citrato de (3S)-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro-1H- 2,9-diazafluoreno- 3-metanol en un volumen de producción de 1,0 g como una mezcla de alrededor de 30 : 70 del

25 diastereoisómero más apolar y más polar (sustancia sólida de color blanco, pf.: 265 – 270° C).

Ejemplo 48: 1,1-(3-dimetil amino-3-feniletíl- pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno

Se disolvieron 4-dimetil amino-4-fenetil- ciclohexanona (5 g, 20 mmol) y triptamina (3,2 g, 20 mmol) en metanol seco (200 ml). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló metanol y se suspendió el residuo oleoso de color amarillo en 1,2-dicloroetano (200 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó durante 2 h a TA. Para el procesamiento, se diluyó la preparación con agua (100 ml) y se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11. Después de la adición de AE (50 ml), se precipitó una sustancia sólida de color blanco que fue succionada. Se lavó la sustancia sólida con agua (3 x 25 ml) y se secó sobre sulfato sódico. En este caso, se trató de una mezcla de los diastereoisómeros del producto objetivo (10% apolar : 90% polar) que se obtuvo como una sustancia sólida de color blanco (pf.: 225 – 230° C) en un volumen de producción de 4,42 g.

Ejemplo 49: 1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

Se colocaron previamente 4-metil amino-4-fenil – ciclohexanona (406 mg, 2 mmol) y 5-fluoro-3- (2-trimetilsilaniloxietil)- 1H-indol (503 mg, 2 mmol) en DCM (50 ml). A continuación, se realizó una adición rápida de ácido trifluorometansulfónico (0,18 ml, 2,03 mmol). Se agitó la preparación durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con NaOH 2M (20 ml) y se agitó durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa que quedó con DCM (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se mezcló con metanol (25 ml) el residuo sólido obtenido después de la destilación del disolvente, se calentó y a continuación, se agitó durante 4 h a TA. Se succionó la sustancia sólida

suspendida en metanol. De esta manera, se obtuvo uno de los dos diastereoisómeros posibles del producto objetivo en un volumen de 490 mg (pf.: 248 – 252° C). Se disolvieron 450 mg de ello en etanol caliente (50 ml) y se mezclaron con una solución etanólica de ácido cítrico igualmente caliente (384 mg, 2 mmol en 10 ml). Ya en el calor de la ebullición, se precipitó una sustancia sólida cristalina. Para completar la cristalización, se dejó la preparación durante 15 h a alrededor de 5° C. Se succionó la sustancia sólida producida. De este modo, se obtuvo el hemicitrato de 1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 1,3,4,9-tetrahidropirano [3,4-b] indol en un volumen de producción de 550 mg (sustancia sólida de color blanco, pf.: 226 – 228° C).

Ejemplo 50: 1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluorofenil) pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9- dítiafluoreno metanosulfonato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-(fluorofenil) ciclohexanona (353 mg, 1,5 mmol) y 2-(benzo [b] tiofen-3-il)- etanotiol (297 mg en una solución de 11,5 ml, 1,5 mmol) en DCM absoluto (20 ml). A continuación, se realizó la adición de ácido metansulfónico (194,5 µl, 3,0 mmol) Se agitó la preparación durante 24 h a TA. Se mezcló la mezcla de reacción con otros 100 µl de ácido metansulfónico y se agitó una vez más durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción clara con agua (4 ml) y se agitó durante 1 h. Con ello, se precipitó un precipitado. Se succionó el precipitado, se lavó con agua (2 x 1 ml) y éter dietílico (2 x 2 ml) y se secó. La sustancia sólida fue el metanosulfonato de 1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluorofenil) pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-dítiafluoreno (262 mg, pf.: 256 – 258° C).

Ejemplo 51: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-dítiafluoreno citrato

Se colocaron previamente bajo argón 4-dimetil amino-4-fenil ciclohexanona (326 mg, 1,5 mmol) junto con 2-(benzo [b] tiofen-3-il) etanotiol (297 mg, 1,5 mmol) en diclorometano absoluto (20 ml) y se agregó ácido metansulfónico (195 µl, 3,0 mmol). Se agitó la preparación durante 24 h a TA. Se mezcló la mezcla de reacción con otros 100 µl de ácido metansulfónico y se agitó una vez más durante 20 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción clara con agua (5 ml) y se agitó por 1 h. Luego se ajustó con NaOH 1M a un pH 11 y se diluyó con DCM (5 ml). Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml). Se combinaron los extractos, se lavaron una vez con una solución de NaCl saturada y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo después de la destilación del DCM fue una sustancia sólida de color amarillo. Para purificar, se mezcló esta sustancia con etanol (5 ml) y se hirvió durante 10 min bajo reflujo. Después de enfriar a TA, se agitó durante 24 h. Se succionó el precipitado existente, se lavó con etanol frío (3 x 2 ml) y se secó. De esta manera, se obtuvo una de las dos bases libres posibles del producto objetivo (335 mg, de color beige, 57%) con un pf. de 210 – 214° C. Se disolvieron 120 mg de ello en etanol caliente (40 ml), se mezclaron con ácido cítrico (59,2 mg, 0,308 mmol, disueltos en 1 ml de etanol) y se agitaron durante 10 min a 65° C. Después de enfriar a TA, se agitó la preparación durante 20 h. Dado que no se precipitó ningún precipitado, se redujo mediante evaporación el etanol hasta 2 ml y se mezcló lentamente con éter dietílico (30 ml). Se succionó la sustancia sólida producida, se lavó con éter dietílico (3 x 2 ml) y a continuación, se secó. Se obtuvieron 152 mg del citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-ditiafluoreno como sustancia sólida de color blanco (pf.: 125 – 128° C).

Ejemplo 52: 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 2-oxo-1,3,4,9- tetrahidro- 2-tia-9-azafluoreno citrato

Se suspendió 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-ditiafluoreno (200 mg, 0,53 mmol) en ácido acético glacial (3 ml), se agregó en gotas mientras se agitaba peróxido de hidrógeno (200 µ) y se agitó durante 2 h a TA. Para el procesamiento, se mezcló la mezcla de reacción con 5 ml de agua y se alcalinizó con NaOH 5M. Con ello, se produjo una suspensión que tampoco se disolvió completamente después de la adición de AE (50 ml). Se succionó el precipitado, se lavó con agua (2 x 1 ml) y se alabeó. Se ajustó la lejía madre acuosa con NaOH 5M a un pH 11. En ello, se precipitó un precipitado de color blanco. Se succionó la sustancia sólida, se lavó con agua (1 x 2 ml) y éter (3 x 1 ml) y se secó. Se obtuvieron 76 mg de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-2-oxo-1,3,4,9- tetrahidro- 2-tia-9- azafluoreno (pf.: 188 – 192° C). Se disolvieron 61 mg de ello en etanol caliente (8 ml), se mezclaron con ácido cítrico (32,8 mg, 0,17 mmol) y se agitaron durante 10 min a 65° C. Después de enfriar a TA, se agitó la preparación durante 20 h. Dado que solamente se precipitó poco precipitado de color blanco, se redujo mediante evaporación el etanol hasta 2 ml y se mezcló lentamente con éter (30 ml). Se succionó la sustancia sólida producida, se lavó con éter (3 x 2 ml) y a continuación, se secó. Se obtuvieron 74 mg del citrato de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 2-oxo-1,3,4,9- tetrahidro-2-tia- 9- azafluoreno (sustancia sólida de color blanco, pf.: 162 – 167° C).

Ejemplo 53: 1,1-(3-dimetil amino-3-bencil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-ditiafluoreno

Se disolvieron 4-bencil- 4-dimetil aminobencil ciclohexanona (3,47 g, 15 mmol) y triptamina (2,40 g, 15 mmol) bajo argón en metanol seco (150 ml). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló metanol y se suspendió el residuo en 1,2-dicloroetano (150 ml). Se mezcló la mezcla de reacción con ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó durante 2 h a TA. Para el procesamiento, se

mezcló la preparación con agua (100 ml) y se ajustó con NaOH (5 mol/l) a un pH 11. Después de la adición de AE (70 ml), se precipitó al agitar una sustancia sólida de color blanco que fue succionada mediante una frita. Se lavó la sustancia sólida con agua (5 x 20 ml) y se secó. En este caso, se trató de una mezcla de

5 diastereoisómeros de 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilén)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-ditiafluoreno (15% apolar : 85% polar), que se obtuvo como sustancia sólida de color blanco con un pf. de 195 – 200° C. y un volumen de producción de 3,0 g.

Elaboración de componentes utilizados:

- 10 Éter trimetilsilílico – Prescripción general en el Ejemplo de 3-(2-trimetil silaniloetil)- 1H-indol

Se colocó previamente triptofol (4,83 g, 30 mmol) en THF seco (80 ml) y se mezcló a TA en primer lugar con hexametil disilazano (30 ml, 141 mmol) y a continuación, con clorotrimetil silano (8 ml, 62,6 mmol). Se agitó la preparación

15 durante 20 h a TA. Se destiló el THF y se mezcló el residuo hasta la reacción básica con solución saturada de hidrógeno carbonato sódico. Se extrajo la solución acuosa con éter. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de sacar el disolvente, se obtuvo el éter trimetilsilílico en un volumen de producción de 6,99 g como sustancia sólida cristalina (pf.: 47 – 48°

20 C).

2-(benzofuran-3-il) etanotiol

- Se suspendió dibromuro de trifenilfosfano (5,52 g, 14,4 mmol) en acetonitrilo abs. (15 ml) bajo argón, se llevó en un baño de agua a 19° C y se
- 25 mezcló dentro de 15 min con 2-(benzofuran-2-il) etanol (2,11 g, 13,1 mmol) en acetonitrilo abs. (7 ml). Durante la adición, se mantuvo la temperatura de la mezcla

27

82
81

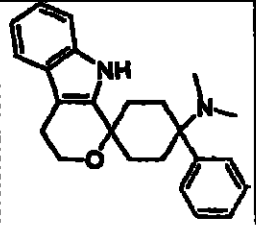
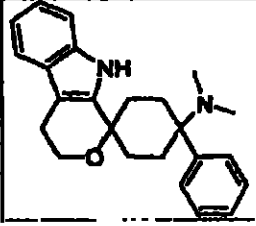
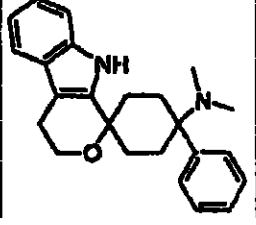
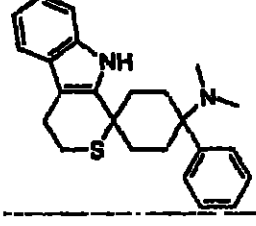
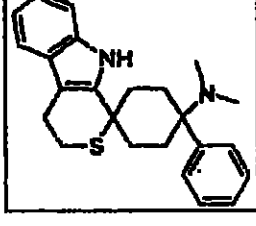
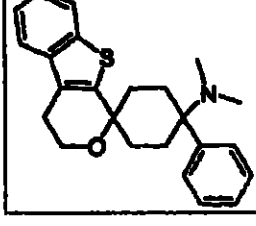
de reacción entre 19 y 21° C. A continuación, se dejó reposar la preparación durante 12 h sin refrigerar más. Se filtró la mezcla de reacción y se redujo mediante evaporación el filtrado obtenido. Se absorbió el residuo obtenido en ciclohexano (20 ml) y se filtró sobre una capa de gel de sílice de alrededor de 3 cm de espesor (15 g). Se lavó el gel de sílice con ciclohexano (5 x 20 ml) y se redujo mediante evaporación el filtrado obtenido. Se obtuvieron 2,47 g de 3-(2-bromoetil) benzofurano como aceite de color amarillo. Se disolvió tiosulfato sódico pentahidrato (5,44 g, 21,9 mmol) en agua (22 ml) y se mezcló dentro de 10 min mientras se agitaba con el 3-(2-bromoetil) benzofurano (2,90 g, 12,9 mmol) disuelto en etanol (40 ml). A continuación se hirvió la mezcla de reacción durante 4 h bajo reflujo. Para el procesamiento, se destiló en vacío el etanol contenido en la mezcla de disolvente. Se extrajo el residuo acuoso con éter dietílico (3 x 20 ml), se lavó la fase orgánica con agua (2 x 20 ml). Se redujeron mediante evaporación las fases acuosas combinadas en un evaporador giratorio. El residuo de color blanco amarillento obtenido de esta manera (3,63 g) está compuesto por la sal sódica del éster S-[2- (benzofuran-3-il)- etílico] del ácido tiosulfúrico ("sal de color") y contiene una cantidad residual no definida de agua. La transformación subsiguiente en tiol se realizó sin mayor purificación. Se suspendieron bajo argón los 3,63 g obtenidos de la sal sódica del éster S-[2- (benzofuran-3-il) etílico] del ácido tiosulfúrico en 50% m de ácido fosfórico (60 ml). A continuación, se recubrió la mezcla de reacción obtenida con éter dietílico (75 ml) y se calentó mientras se agitaba intensamente bajo reflujo (7 h) hasta que no se pudo observar más sustancia sólida en la fase acuosa. Después de enfriar, se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (4 x 15 ml). Se lavaron las fases etéricas combinadas con agua (2 x 10 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo obtenido después de la eliminación del éter dietílico (aceite de color amarillo, 1,71

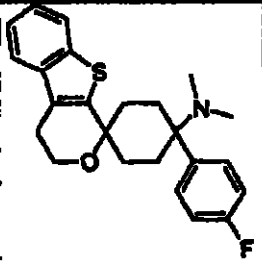
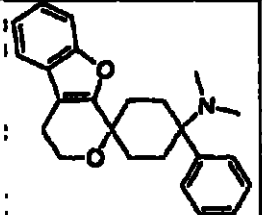
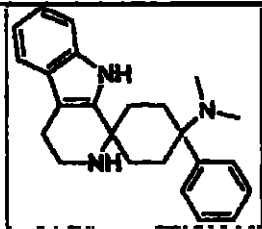
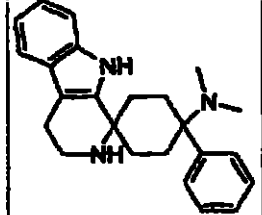
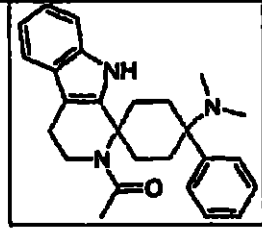
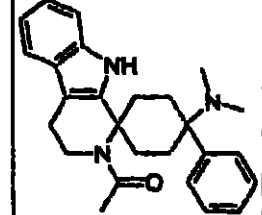
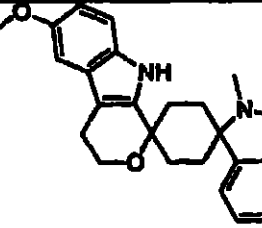
g) contenía, según la NMR, alrededor de un 80% del 2-(benzofuran-3-il) etanotiol deseado, el cual se empleó sin mayor purificación.

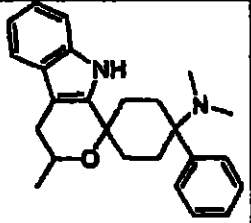
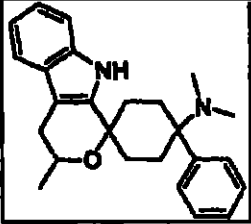
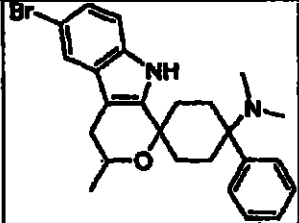
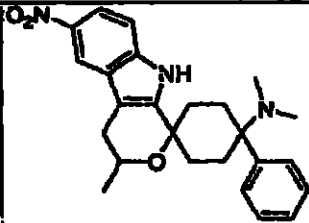
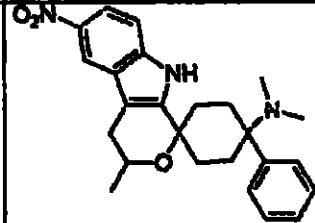
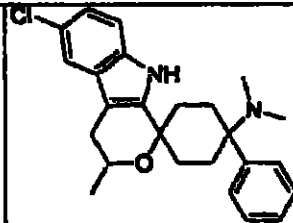
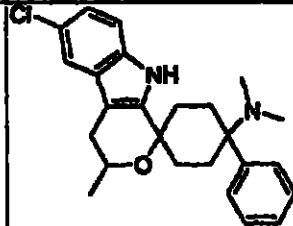
3-(2-hidroxi- etil)-1H- indol-5-ol (5-hidroxi-triptofol)

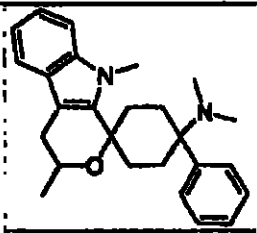
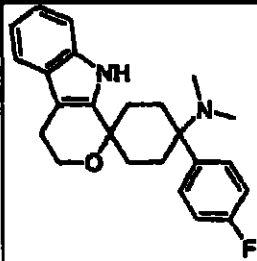
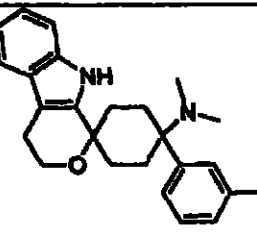
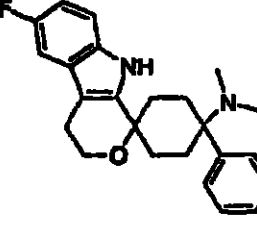
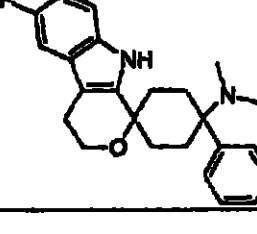
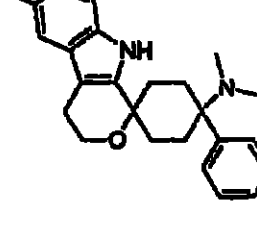
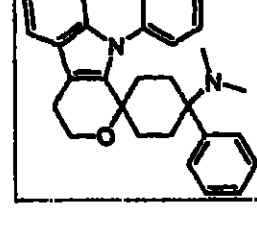
- 5 Se colocó bajo argón ácido 5-hidroxiindol- 3-acético (1,91 g, 10 mmol) en DCM (40 ml), se refrigeró a -78° C y se mezcló mientras se agitaba dentro de 20 min con hidruro de diisopropilaluminio (0,2 M en tolueno, 40 ml, 48 mmol). Una vez terminada la adición del agente de reducción, se dejó que la preparación llegara dentro de 5 h a TA y a continuación, se dejó durante otra hora a TA. Para el
- 10 procesamiento, se mezcló cuidadosamente la mezcla de reacción con metanol (2 ml). La masa que antes era permanentemente sólida se hizo nuevamente líquida durante la adición. A la preparación se le agregó en porciones una solución de NaCl saturada (10 ml). Se dejó reposar la mezcla obtenida durante la noche y luego se succionó sobre tierra de diatomeas. Se lavó la torta de filtración con en
- 15 total 400 ml de DCM. Se secó el filtrado sobre sulfato sódico y se redujo mediante evaporación. Se obtuvieron 730 mg de 3-(2-hidroxi- etil)-1H- indol-5-ol (pf.: 98 – 102° C).

Cuadro general de ejemplos:

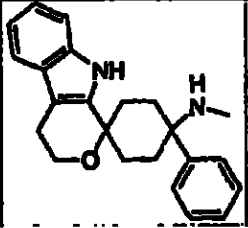
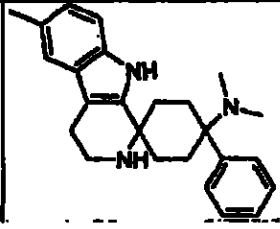
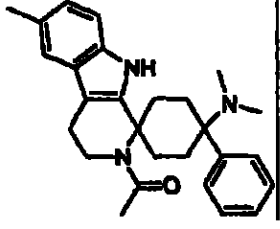
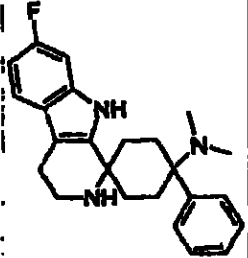
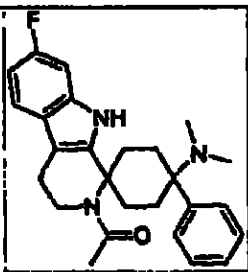
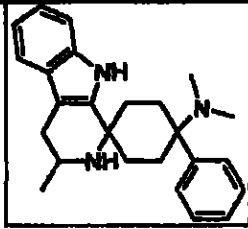
Ejemplo Nº	Estructura	Forma de sal	Comentarios
1		Clorhidrato	Diastereómero más apolar
2		Clorhidrato	Diastereómero más polar
3		Hemicitrato	Diastereómero más apolar
4		Hemicitrato	Diastereómero más apolar
5		Citrato	Diastereómero más polar
6		Tartrato	Uno de 2 diastereómeros

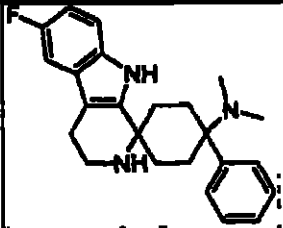
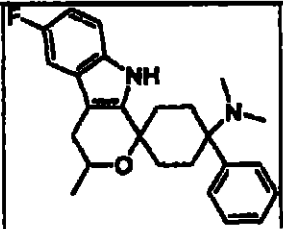
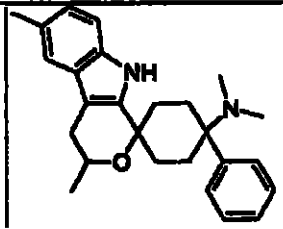
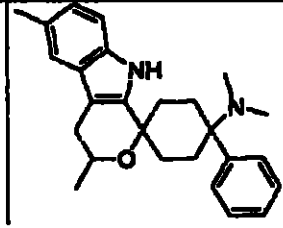
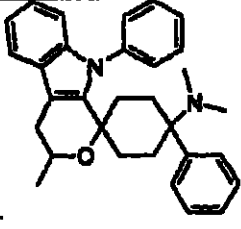
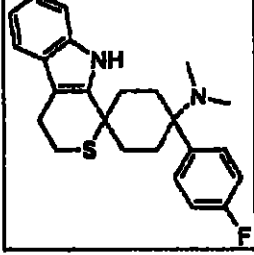
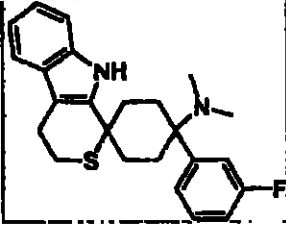
7		Triflato	Uno de 2 diastereómeros
8		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
9		Diclorhidrato	70 : 30 D. más apolar : más polar
10		Diclorhidrato	Diastereómero más polar
11		Clorhidrato	Diastereómero más apolar
12		Clorhidrato	Distereómero más polar
13		Clorhidrato	Diastereómero más apolar

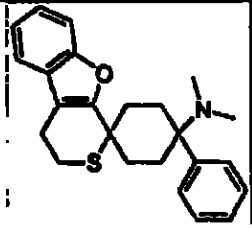
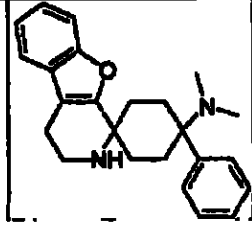
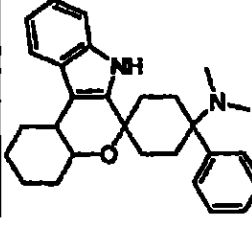
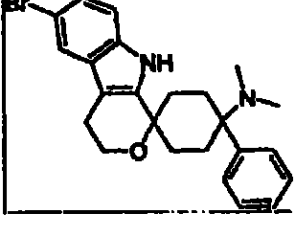
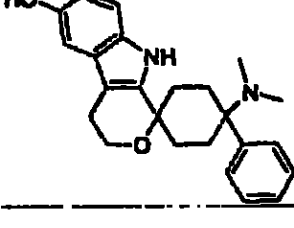
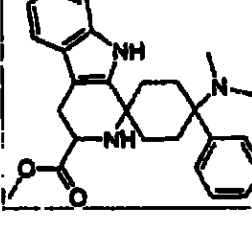
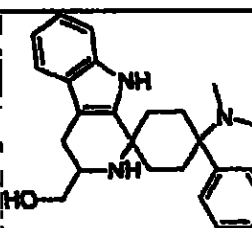
14		Hemicitrato	Diastereómero más apolar
15		Citrato	Diastereómero más polar
16		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
17		Citrato	Diastereómero más apolar
18		Citrato	Diastereómero más polar
19		Citrato	Diastereómero más apolar
20		Citrato	Distereómero más polar

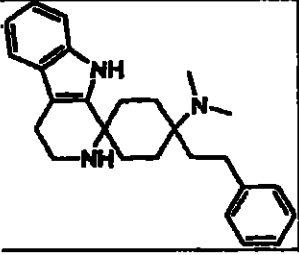
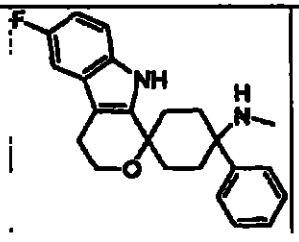
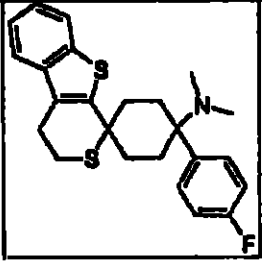
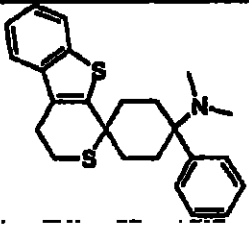
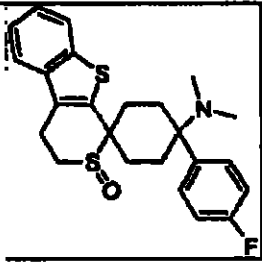
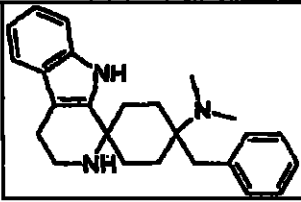
21		Citrato	Uno de 2 diastereómeros
22		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
23		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
24		Hemicitrato	Diastereómero más apolar
25		Hemicitrato	Diastereómero más polar
26		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
27		Citrato	Uno de 2 diastereómeros

83
88
07

28		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
29		Citrato	Diastereómero más polar
30		Citrato	Diastereómero más polar
31		Citrato	Diastereómero más polar
32		Citrato	Distereómero más apolar Rotámero
33		Citrato	Uno de 2 diastereómeros

34		Diclorhidrato	Mezcla de los diastereómeros
35		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
36		Hemicitrato	Diastereómero más apolar
37		Citrato	Diastereómero más polar
38		Citrato	Uno de 2 diastereómeros
39		Metanosulfonato	Uno de 2 diastereómeros
40		Metanosulfonato	Uno de 2 diastereómeros

41		Citrato	
42		Citrato	Uno de 2 diastereómeros
43		Citrato	Mezcla de los diastereómeros
44		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
45		Citrato	Uno de 2 diastereómeros
46		Citrato	70 : 30 Diastereómero más apolar : más polar
47		Citrato	30 : 70 Diastereómero más apolar : más polar

			polar
48		Base	
49		Hemicitrato	Uno de 2 diastereómeros
50		Metanosulfonato	Uno de 2 diastereómeros
51		Citrato	Uno de 2 diastereómeros
52		Citrato	Uno de 2 diastereómeros
53		Base	15 : 85 Diastereómero más apolar : más polar

Estudios sobre la eficacia de los compuestos conforme a la invención:

Los datos de los siguientes ensayos y modelos están resumidos en la Tabla

1.

Medición de la unión al ORL1

Se estudiaron los derivados de ciclohexano de la fórmula general I en un
5 ensayo de unión al receptor con ^3H -nociceptina / orfanina FQ con membranas de
células CHO-ORL1 recombinantes. Se realizó este sistema de prueba conforme al
método presentado por Ardati y colaboradores (Mol. Pharmacol., 51, 1997, págs.
816 – 824). La concentración de ^3H -nociceptina / orfanina FQ fue en estos
ensayos de 0,5 nM. Se llevaron a cabo los ensayos de unión con 20 μg de
10 proteína de membrana por cada 200 μl de preparación en Hepes 50 mM, pH 7,4,
MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM. Se determinó la unión al receptor ORL1 utilizándose
para ello WGA-SPA beads 1 mg (Amersham, Pharmacia, Freiburg), mediante
incubación durante una hora de la preparación a TA y a continuación, medición en
contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). En la Tabla 1, se indica la
15 afinidad como valor K_i nanomolar en otro % de inhibición a c=1 μM .

Medición de la unión a μ

Se determinó la afinidad del receptor al receptor opiata μ humano en una
preparación homogénea en placas de microtitulación. Para tal efecto, se incubaron
series de dilución del derivado de ciclohexano espirocíclico sustituido que se ha de
20 someter a prueba respectivamente con una preparación de membrana de receptor
(15 – 40 μg de proteína por 250 μl de preparación de incubación) de células CHO-
K1, las cuales expresan el receptor opiata μ humano (preparación de membrana
de receptor RB-HOM de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1
nmol/l del ligando radioactivo [^3H]-Naloxon (NET719, empresa NEN, Zaventem,
25 Bélgica) como también de 1 mg de WGA-SPA beads (SPA beads de aglutinina de
germen de trigo de la empresa Amersham / Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un

volumen total de 250 µl por 90 minutos a temperatura ambiente. Como solución tampón para incubación, se empleó Tris-HCl 50 mmol/l complementado con 0,05% por peso de azida de sodio y con 0,06% por peso de albúmina de suero bovino. Para determinar la unión inespecífica, se agregó en forma adicional Naloxon 25 µmol/l. Una vez terminado el tiempo de incubación de noventa minutos, se centrifugaron las placas de microtitulación por 20 minutos a 1.000 g y se midió la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radioactivo de su unión hacia el receptor opiato µ humano en una concentración de las sustancias de prueba de 1 µmol/l y se indicó como inhibición porcentual (% de inhibición) de unión específica. A partir del desplazamiento porcentual mediante concentraciones diferentes de los compuestos de la fórmula general I que se habían de someter a prueba, se calcularon en forma parcial las concentraciones de inhibición IC₅₀, las cuales producen un desplazamiento de un 50% del ligando radioactivo. A través de la conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de prueba.

Prueba de analgesia en test del retorcimiento en el ratón

Se realizó el estudio sobre la eficacia analgésica en retorcimiento inducido por fenilquinona en el ratón (modificada conforme a I. C. Hendershot y J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 237 – 240). Para tal efecto, se emplearon ratones NMRI de un peso de entre 25 y 30 g. Grupos de 10 animales por dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de las sustancias de prueba 0,3 ml / ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen: elaboración de la solución mediante la adición de etanol 5% y conservación en baño de agua a 45° C) aplicada por vía intraperitoneal. Se colocaron los animales en forma aislada en

jaulas de observación Mediante un contador con teclas, se contó el número de movimientos de estiramiento inducidos por el dolor (las denominadas reacciones de retorcimiento, es decir, el recorrido a través del cuerpo con estiramiento de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como controles, se tomaron animales que sólo recibieron suero fisiológico. Se sometieron a prueba todas las sustancias en la dosificación estándar de 10 mg/kg. Se calculó la inhibición porcentual (% de inhibición) de la reacción de retorcimiento mediante una sustancia conforme a la siguiente fórmula:

Reacciones de retorcimiento

10 **% de inhibición = 100 – de los animales sometidos a tratamiento * 100**

**Reacciones de retorcimiento
de los animales control**

Para algunas sustancias, a partir de la disminución, dependiente de la dosis, de las reacciones de retorcimiento en comparación con grupos control con fenilquinona estudiados paralelamente se calculó los valores ED₅₀ mediante análisis de regresión (programa de análisis Martens EDV Service, Eckental) con un 95% e zona de confianza de la reacción de retorcimiento.

Prueba de la analgesia en la prueba del "golpe de cola" (tail flick) en el ratón

Se colocaron los ratones respectivamente en forma aislada en una jaula de prueba y se expuso la base de la cola al rayo térmico enfocado de una lámpara eléctrica (tipo Tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). Se ajustó la intensidad de la lámpara de modo que el tiempo desde que se prendió la lámpara hasta la contracción convulsiva súbita de la cola (latencia del dolor) fuera de 3 a 5 segundos en los ratones sometidos a tratamiento. Antes de la aplicación de las soluciones que contenían el compuesto conforme a la invención o bien las soluciones de comparación respectivas, se sometieron a prueba previamente los

ratones dentro de 5 minutos dos veces y se calculó el valor medio de estas mediciones como el valor medio de prueba previa.

Luego se aplicaron por vía intravenosa las soluciones del compuesto conforme a la invención de la fórmula general I como también las soluciones de comparación. Se realizó la medición del dolor respectivamente 10, 20, 40 y 60 minutos después de la aplicación intravenosa. Se determinó el efecto analgésico como el aumento de la latencia del dolor (% del efecto antinociceptivo posible máximo) conforme a la siguiente fórmula:

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

10 En esto, el tiempo T_0 es el tiempo de latencia antes de la aplicación, el tiempo T_1 es el tiempo de latencia después de la aplicación de la combinación de sustancia activa y el tiempo T_2 es la duración de exposición máxima (12 segundos).

Tabla 1:

Ejemplo Nº	ORL1 KI [nM] o % de Inhibición [1 µm]	M KI [nM] o % de Inhibición [1 µm]	Retorcimiento (ratón, i.v.) ED ₅₀ [mg/kg] o % de Inhibición (dosis [mg/kg])	Golpe de cola (ratón, i.v.) ED ₅₀ [mg/kg] o % de inhibición (dosis [mg/kg])
1	0,3	0,6		0,0035
2		310		
3	0,6	1,3		0,0182 (i.p.)
4	3,7	3,1		
6		53%		
7		76%		
8		80%	89% (10)	
9	0,26	0,36		94% (1)
10	3,4	4,5		
11	2,9	4,4		
12	2,4	2,2		67% (0,1)
13	5,8	2,0	0,0033	0,02
14	1,2	12,0		0,029
15	42	58,0		
16	23,0	14,0		
17	70,0	6,6		
18	29,0	25,0		
19	91%	95%		
20	56%	75%		
21		75%		
22	3,2	7,2		100% (0,1)
23	1,2	2,1		0,018
24	2,9	1,5		0,019
25	22,0	12,0		100% (1)
26	4,5	2,7		0,039
28	1,4	1,2		0,042
29	32,0	15,0		
30	58%	99%		
31	6,9	17,0		
32	1,1	1,7		100% (0,1)
33	0,5	0,5		100% (1)
34	1,4	0,7		89% (1)
35	83,0	61,0		
36	4,4	14,0		100% (1)
37	56%	90%		
38		43%		
39		90%		
40	55%	100%		
42	75%	86%		
43	91%	96%		
44	52,0	19,0		
45	1,6	1,1		0,013

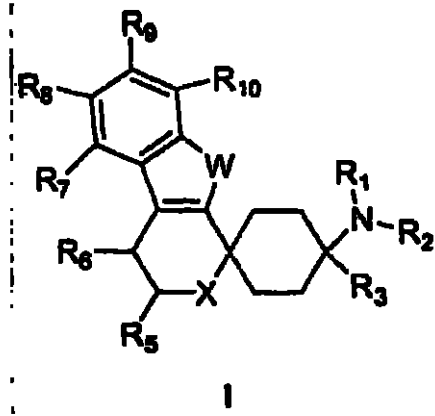
46	0,9	2,3		
47	99%	2,7		
49	10,0	6,8		0,22
52	62,0	58,0		
53	1,1	0,6		

Ejemplo 54:**Solución parenteral de un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a la invención**

- 5 Se disuelven 38 g de los derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la invención, en este caso Ejemplo 3, en 1 l de agua para propósitos de inyección a temperatura ambiente y a continuación, se ajusta mediante la adición de glucosa anhidra para propósitos de inyección a condiciones isotónicas.

Reivindicaciones de patente

1. Derivados de ciclohexano espirocíclicos de la siguiente fórmula general I,



en la que

5 R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí para H; CHO; alquilo C_{1-6} respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} , respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o arilo cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido;

o los restos R^1 y R^2 son juntos para $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

15 donde R^{11} significa H; alquilo C_{1-6} , respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} , respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo-, o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido;

84 99 98

R^3 es para alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo, respectivamente no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo, o cicloalquilo C_{3-8} unido por el grupo alquilo C_{1-3} , respectivamente no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

W es para NR^4 , O o S

y

R^4 es para H; alquilo C_{1-5} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo, o heteroarilo, respectivamente sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo unido por el grupo alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; COR^{12} , SO_2R^{12} ,

donde R^{12} significa H; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo-, o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; OR^{13} , $NR^{14}R^{15}$,

R^5 es para $=O$; H; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13} ; alquilo C_{1-5} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma

individual o múltiple; cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

R⁶ es para H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; cicloalquilo C₃₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

o R⁵ y R⁶ significan juntos (CH₂)_n con n = 2, 3, 4, 5 ó 6, donde átomos de hidrógeno individuales pueden estar reemplazados también por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son en forma independiente entre sí para H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, SO₂NH₂, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

donde R¹³ significa H; alquilo C₁₋₅ respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; cicloalquilo C₃₋₈, respectivamente

saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma

individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por
alquilo C₁₋₃, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;
R¹⁴ y R¹⁵ significan en forma independiente entre sí H; alquilo C₁₋₅,
respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado,
5 no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o
cicloalquilo C₃₋₈, respectivamente saturado o no saturado, no
sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o
heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;
o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no
10 sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;
o R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o
(CH₂)₃₋₈,

donde R¹⁶ significa H; alquilo C₁₋₅ saturado o no saturado,
ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma
15 individual o múltiple;

X es para O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷;

R¹⁷ es para H; alquilo C₁₋₅, saturado o no saturado, ramificado o no
ramificado; COR¹² o SO₂R¹²,

en la forma del racemato; de los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de
20 los enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero
individual; de las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente
compatibles.

2. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la reivindicación 1,
caracterizados porque

R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí para H, alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple, o CHO, y/o

R^3 es para fenilo, bencilo o fenetilo, respectivamente no sustituido o sustituido en el anillo en forma individual o múltiple.

3. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^5 es para H, alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple o $COOR^{13}$ y R^6 significa H o alquilo C_{1-5} .

4. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizados porque R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.

5. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

W es para NR^4 , O o S y X significa O, S, SO, SO_2 o NR^{17} ;

R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-4} , ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o CHO;

R^3 es para $(CH_2)_n$ -arilo, respectivamente no sustituido o sustituido en arilo en forma individual o múltiple, con $n = 0 - 2$;

R^4 es para H; alquilo C_{1-3} , sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido;

$CO(CH_2)_mH$ es con $m = 0$ a 2, y/o

R^5 y R^6 son respectivamente para H y/o

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son en forma independiente entre sí para H, alquilo C_{1-5} , Oalquilo C_{1-3} , respectivamente ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.

6. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las reivindicaciones 1 – 5, caracterizados porque R^1 y R^2 significan en forma independiente entre sí H o CH_3 , donde R^1 y R^2 no significan al mismo tiempo H.

7. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las reivindicaciones 1 – 6, caracterizados porque R^3 significa fenilo, bencilo o fenetilo, respectivamente no sustituido o sustituido en el anillo en forma individual o múltiple,

en especial

fenilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluoro metilfenilo, 3-trifluoro metilfenilo, 3-trifluoro metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro- 3-clorofenilo, 2-cloro- 3-fluorofenilo, 2-cloro- 4-fluorofenilo, 2-fluoro- 4-clorofenilo, 4-fluoro- 3-clorofenilo, 4-fluoro- 3-metilfenilo, 4-

butilo terc.- fenilo, 4-fluoro- 3-clorofenilo, 4-bromo- 3-fluorofenilo,
3,5-bis(trifluorometil) fenilo, 4-cloro- 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi- 5-
metilfenilo, 5-cloro- 2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo,
3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluoro-2- metoxifenilo, 4-cloro-3-

5 trifluorometilo o 4-bromo-2- metilfenilo

con especial preferencia, fenilo, bencilo, fenetilo, 4-fluorofenilo y
3-fluorofenilo.

8. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las
reivindicaciones 1 – 5, caracterizados porque

10 W es para NR^4 y X significa O, NH o $NCOR^{12}$,

R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-4} , ramificado
o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o
CHO,

15 R^3 es para $(CH_2)_n$ -arilo, respectivamente no sustituido o sustituido en arilo
en forma individual o múltiple, con $n = 0 - 2$,

R^4 es para H; alquilo C_{1-3} , sustituido en forma individual o múltiple o no
sustituido; $CO(CH_2)_mH$ con $m = 0$ a 2,

R^5 y R^6 son respectivamente para H y/o

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son en forma independiente entre sí para H; alquilo C_{1-5} ,

20 Oalquilo C_{1-3} , respectivamente ramificado o no ramificado, saturado o no
saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; F, Cl, Br,
I. CF_3 , OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$,
 NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.

9. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las
reivindicaciones 1 – 8, caracterizados porque

25 el resto R^5 es para H, CH_3 , $COOH$, $COOCH_3$ o CH_2OH ,

el resto R^6 es para H,

los restos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son para H

o

uno de los restos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son para H; alquilo C_{1-5} , ramificado o no

5 ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; F, Cl,

Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H ,

SO_2NH_2 , piridilo o fenilo, en tanto que los restos restantes significan H,

o

dos de los restos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son en forma independiente entre sí para

10 H; alquilo C_{1-5} , ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en

forma individual o múltiple; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 ,

$NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo, en tanto que los

restos restantes significan H.

10. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las

15 reivindicaciones 1 – 9, caracterizados porque R^1 y R^2 significan CH_3 y R^3 significa fenilo.

11. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las

reivindicaciones 1 – 10, caracterizados porque W significa NR^4 , donde R^4 es para H, CH_3 , C_2H_5 , acetilo, fenilo, bencilo o COR^{12} , y X significa O, NH, y

20 $NCOR^{12}$.

12. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las

reivindicaciones 1 – 11 del grupo compuesto por

1,1-(3-dimetil amino- 3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b]

indol clorhidrato

25 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidropirano [3,4-b]

indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidro- 2-tia-9-
azafluoreno hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-1,3,4,9- tetrahidro-2-tia- 9-
azafluoreno citrato

5 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro-1H- 2-oxa-9-
tiafluoreno L-tartrato

1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluorofenil) pentametilen)-3,4-dihidro- 1H-2-oxa-9-
tiafluoreno triflato

10 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen), 3,4-dihidro- 1H-2,9-dioxafluoreno
hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-diazafluoreno
diclorhidrato

2-acetil-1,1- (3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazafluoreno clorhidrato

15 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metoxi- 1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol clorhidrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol citrato

20 6-bromo-1,1- (3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-6- nitro-1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

6-cloro-1,1- (3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

25 3,9-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

1,1-(3-dimetilamino- 3-(4-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-
pirano [3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetilamino- 3-(3-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-
pirano [3,4-b] indol hemicitrato

5 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil- amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

10 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 9-fenil-1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol citrato

1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-pirano [3,4-b]
indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil-3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazfluoreno citrato

15 2-acetil-1,1 – (3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-metil-3,4- dihidro-1H-
2,9- diazfluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 7-fluoro-3,4- dihidro-1H-2,9-
diazfluoreno citrato

20 2-acetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-7-fluoro-3,4- dihidro-1H-
2,9- diazfluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3-metil-3,4- dihidro-1H-2,9-
diazfluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenilpentametilen)- 6-fluoro-3,4- dihidro-1H-2,9-
diazfluoreno diclorhidrato

25 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro-3- metil-1,3,4,9- tetra-
hidro-pirano [3,4-b] indol hemicitrato

3,6-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-
pirano [3,4-b] indol hemicitrato

3,6-dimetil- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen), 1,3,4,9- tetra-hidro-
pirano- [3,4-b] indol citrato

5 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-3-metil-9- fenil-1,3,4,9-
tetrahidropirano [3,4-b] indol citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-(4-fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro-2-
tia-9-azafluoreno metanosulfonato

10 1,1-(3-dimetil amino-3-(3- fluorofenil) pentametilen)- 1,3,4,9-tetra – hidro-2-
tia- 9-azafluoreno metanosulfonato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-9-oxa-2-
tiafluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,2,3,4- tetrahidro-benzo [4,5]
furo [2,3-c] piridina citrato

15 6,6-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,2,3,4,4a,6,7,11c- octahidro-5-
oxa- 7-azabenzó [c] fluoreno citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)-6-bromo- 1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

20 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9-tetra-hidro-pirano [3,4-b]
indol-6-ol citrato

(3S)-1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro-3-
metoxycarbonil- 1H-2,9-diazafluoreno citrato

(3S)- 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazafluoren- 3-metanol citrato

25 1,1-(3-dimetil amino-3-feniletil- pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
diazafluoreno

1,1-(3-metil amino-3-fenil pentametilen)- 6-fluoro-1,3,4,9- tetrahidropirano
[3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetil amino-3-(4- fluorofenil) pentametilen)- 3,4-dihidro-1H- 2,9-
ditiafluoreno metanosulfonato

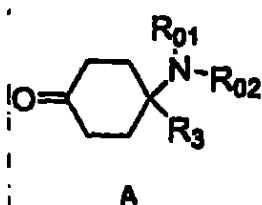
5 1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen), 3,4-dihidro- 1H-2,9- ditiafluoreno
citrato

1,1-(3-dimetil amino-3-fenil pentametilen)- 1,3,4,9- tetra-hidro- 2-tia-9-aza-
fluoreno 2-óxido citrato

10 1,1-(3-dimetil amino-3-bencil pentametilen)- 3,4-dihidro- 1H-2,9-
ditiafluoreno

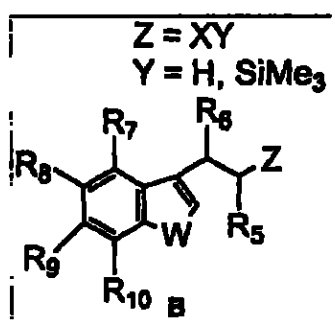
en la forma del racemato; de los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de
los enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero
individual; de las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente
compatibles.

15 13. Procedimiento para elaborar los derivados de ciclohexano espirocíclicos
conforme a una de las reivindicaciones 1 – 12, caracterizado porque se
transforma un educto de la siguiente fórmula general A



20 donde los restos R^{01} y R^{02} tienen el significado indicado para R^2 y pueden
ser en forma adicional para un grupo de protección, mediante la adición de
ácido, o su éster trimetilsilílico, por ejemplo, éster trimetilsilílico del ácido
trifluorometansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido
fosfórico, ácido metansulfónico o ácido trifluoroacético, en un disolvente
apropiado, por ejemplo, dicloroetano, diclorometano, cloroformo,

acetonitrilo, éter dietílico o nitrometano, con un educto de la siguiente fórmula general B



donde los restos R^1 - R^0 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

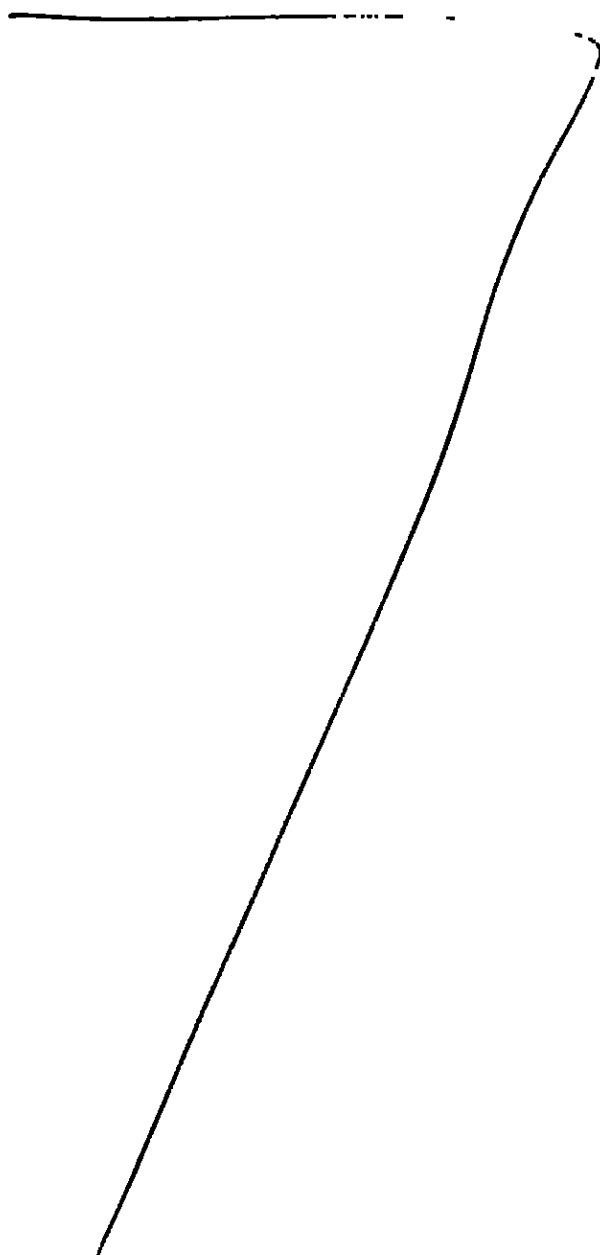
14. Procedimiento para elaborar derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la reivindicación 1, en los cuales X significa NR^{17} y R^{17} significa COR^{12} o SO_2R^{12} , caracterizado porque se transforma un derivado de ciclohexano espirocíclico, en el cual X significa NH, bajo la adición de base, por ejemplo, trietilamina, con un anhídrido o un cloruro de ácido, de preferencia, bajo irradiación de microondas.
15. Procedimiento para elaborar derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la reivindicación 1, en los cuales X significa SO o SO_2 , caracterizado porque se oxida un derivado de ciclohexano espirocíclico en el cual X significa S, con la ayuda de un agente de oxidación, por ejemplo H_2O_2 .
16. Medicamento que contiene por lo menos un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12, en forma opcional en la forma de su racemato, de los esteroisómeros puros, en especial enantiómeros y diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma de sus ácidos o sus bases o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o

cationes fisiológicamente compatibles; o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, como también en forma opcional, que contiene sustancias accesorias y/o sustancias auxiliares y/o, en forma opcional, otras sustancias activas.

5 17. Uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12, en forma opcional, en la forma de su racemato, de los esteroisómeros puros, en especial enantiómeros y diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma de sus ácidos o sus bases o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles
10 o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; para elaborar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

15 18. Uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12 para elaborar un medicamento para el tratamiento de los estados de ansiedad, del estrés y de síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y de la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, abuso y/o
20 dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, problemas de absorción de sustancias nutritivas, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o bien como relajante
25 muscular, anticonvulsivo o anestésico o bien para la co-administración en el tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis

o antinatriuresis, ansiolisis, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la liberación de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas a ello, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para la reducción del potencial de adicción de los opioides.



Título**DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICOS****Resumen:**

La invención está relacionada con derivados de ciclohexano espirocíclicos, un
5 método para la producción de los mismos, medicamentos que contiene dichos
compuestos y la utilización de los derivados de ciclohexano espirocíclicos para la
producción de medicamentos. múltiple o COOR¹³ y R⁸ significa H o alquilo C₁₋₅.

Folios 114-115
ta. J. L.
②

TRADUCCIÓN DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN, HOY 06 DE
MAYO DE 2.005, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, D.C., REPÚBLICA DE
COLOMBIA

NOTA DEL TRADUCTOR: DE LOS DOCUMENTOS QUE SE TRADUCEN A
CONTINUACIÓN FORMAN PARTE DE UN PAQUETE DE DOCUMENTOS
PERTINENTES A UNA PATENTE SOLICITADA EN ALEMANIA, TODOS LOS
CITADOS DOCUMENTOS ESTÁN UNIDOS MEDIANTE UN GANCHO SON
CINTA.

REPÚBLICA ALEMANA

Prioridad de un documento relacionado con una solicitud de registro de
una patente

Numero de archivo : 102 52 667.2
Fecha presentación : 11 DE NOVIEMBRE DE 2.002
Solicitante / Domicilio : GRÜNENTHAL GmbH, Aachen/DE
Titulo : "DERIVADOS DE CICLOHEXAN
ESPIROCICLICOS"
IPC : C 07 D, A 61 K, A 61 P

Lo anteriormente mencionado certifica que lo anexo aquí es una copia
verdadera de los archivos de esta oficina de patentes.

Munich, el 04 de marzo de 2.005
Oficina de Patentes y Marcas de Alemania
Del Presidente
(Firmado)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 52 667.2

Anmeldetag: 11. November 2002

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, 52078 Aachen/DE

Bezeichnung: Spirocyclische Cyclohexan-Derivate

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. März 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Schäfer

48
115

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen GRA 3166)**

5

Spirocyclische Cyclohexan-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung
10 von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

Das Heptadekapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1(Opioid-
Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der
Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des
15 Rückenmarks zu finden ist (Mollereau et al., FEBS Letters, 341, 1994, S. 33-38,
Darland et al., Trends in Neurosciences, 21, 1998, S. 215-221). Das Peptid ist durch
eine hohe Affinität, mit einem K_d -Wert von annähernd 58 pM (Ardati et al., Mol.
Pharmacol. 51, S. 816-824), und durch eine hohe Selektivität für den ORL1-
Rezeptor gekennzeichnet. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den μ , κ und δ Opioid-
20 Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke
Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin
induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit $G_{i/o}$ -Proteinen zu
einer Inhibierung der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-
535). Auch auf der zellulären Ebene sind funktionelle Ähnlichkeiten der μ , κ und δ
Opioid-Rezeptoren mit dem ORL1-Rezeptor in Bezug auf die Aktivierung des
Kalium-Kanals (Matthes et al., Mol. Pharmacol. 50, 1996, S. 447-450; Vaughan et
al., Br. J. Pharmacol. 117, 1996, S. 1609-1611) und der Inhibierung der L-, N- und
P/Q-Typ-Kalzium-Kanäle vorhanden (Conner et al., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, S.
205-207; Knoflach et al., J. Neuroscience 16, 1996, S. 6657-6664).

30

Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine
pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Rein-
scheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794; Hara et al., Br. J. Pharmacol. 121,
1997, S. 401-408). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten

Analgesie erklärt werden (Mogil et al., *Neurosci. Letters* 214, 1996, S131-134; sowie *Neuroscience* 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

5

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekalen Applikation, auch ein antinoczeptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin hemmt die Aktivität Kainat- oder Glutamat-stimulierter Hinterwurzelganglienneuronen (Shu et al., *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) oder
 10 Glutamat-stimulierter Rückenmarksneuronen (Faber et al., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, S. 189-190); es wirkt antinoczeptiv im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), im Flexor-Reflex-Modell in der Ratte (Xu et al., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) und im Formalin-Test an der Ratte (Yamamoto et al., *Neuroscience*, 81, 1997, S. 249-254). In Modellen für neuropathische Schmerzen
 15 konnte ebenfalls eine antinocceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen werden (Yamamoto und Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), die insofern besonders interessant ist, als dass die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, *J. Neurosci.*,
 20 18, 1998, S. 9685-9694).

Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Sandin et al., *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, S. 194-197; Manabe et al., *Nature*, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., *EMBO J.*, 16, 1997, S. 1858-1864), Nahrungsaufnahme (Pomonis et al., *NeuroReport*, 8, 1996, S. 369-371), Regulation des Blutdruckes (Gumusel et al., *Life Sci.*, 60, 1997, S. 141-145; Campion und Kadowitz, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 1997, S. 309-312), Epilepsie (Gutiérrez et al., Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, November 7.-12, 1998) und Diurese (Kapista et al., *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie,

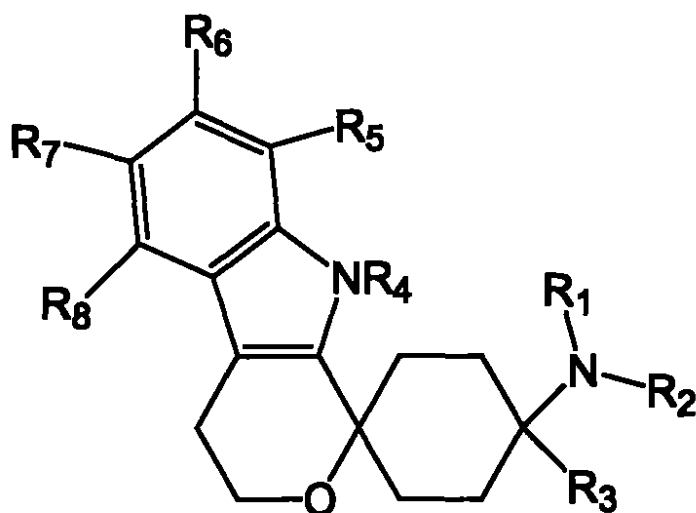
30

Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugserscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Morphinen, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren. Neben diesem spielen aber gerade im Bereich der Schmerztherapie aber auch anderen der genannten Indikationen Opiatrezeptoren wie die μ -Rezeptoren (μ_1 , μ_2), aber auch die anderen Subtypen dieser Opioidrezeptoren, nämlich κ (κ_1 , κ_2 , κ_3) und δ (δ_1 , δ_2) eine große Rolle. Entsprechend ist es günstig, wenn die Verbindung auch Wirkung an diesen Opiatrezeptoren zeigen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind daher spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

- R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO,
- R_3 ausgewählt ist aus $(CH_2)_n$ -Aryl, jeweils unsubstituiert oder am Aryl ein- oder mehrfach substituiert, mit $n = 0$ bis 2,
- R_4 ausgewählt ist aus H; C_{1-3} -Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $CO(CH_2)_mH$ mit $m = 0$ bis 2 und/oder
- R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-5} -Alkyl, OC_{1-3} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , SH, SCH_3 , COOH, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 ,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Alle diese erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen hervorragende Bindung an den ORL1-Rezeptor aber auch an Opiatrezeptoren.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten

- 5 gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C₁₋₂-Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C1-,
- 10 C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl
- 15 für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug
- 20 auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach,
- ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH
- 30 sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist – unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer)

Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OCH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃ oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF₃, Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, unter (CH₂)₁₋₄ ist -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, unter (CH₂)₄₋₅ ist -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, etc.

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielfhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo[1,2,5]thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R²², OR²² einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF₃, einem CN, einem NO₂, einem NR²³R²⁴, einem C₁₋₆-

Alkyl (gesättigt), einem C₁₋₆-Alkoxy, einem C₃₋₈-Cycloalkoxy, einem C₃₋₈-Cycloalkyl oder einem C₂₋₆-Alkylen.

5 Dabei steht der Rest R²² für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

10 die Reste R²³ und R²⁴, gleich oder verschieden, für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

15 oder die Reste R²³ und R²⁴ bedeuten zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆, und

20 der Rest R²⁵ für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über C₁₋₃-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

30 Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter (und dies ist auch eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung) physiologisch verträgliche Salze, insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren oder auch ein mit einer

physiologisch verträglichen Säure oder einem physiologisch verträglichen Kation gebildetes Salz.

5 Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch

10 verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure,

15 Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro1b6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz und das Citrat.

20

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid und das Citrat. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure,

30 Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro1 λ -benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des mit einem physiologisch verträglichen Kation gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der jeweiligen Verbindungen als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, das physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich ist. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

- R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, CH_3 , C_2H_5 oder CHO,
- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder am Ring ein- oder mehrfach substituiert,
- R_4 ausgewählt ist aus H, CH_3 , C_2H_5 , Acetyl oder Formyl und/oder
- R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , NH_2 , COOH , COOCH_3 , NHCH_3 oder $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ oder NO_2 .

Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

- R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder CH_3 .

Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

5

- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder am Ring ein- oder mehrfach substituiert,

vorzugsweise

10

- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl unsubstituiert oder am Ring einfach substituiert; Benzyl oder Phenethyl,

insbesondere

15

- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl, Benzyl, Phenethyl, o-Fluor-Phenyl, m-Fluor-Phenyl, p-Fluor-Phenyl, o-Chlor-Phenyl, p-Chlorphenyl, m-Chlorphenyl, o-Brom-Phenyl, m-Brom-Phenyl, p-Brom-Phenyl, o-Iod-Phenyl, m-Iod-Phenyl, p-Iod-Phenyl, o-Amino-Phenyl, m-Amino-Phenyl, p-Amino-Phenyl, o-Methyl-Phenyl, m-Methyl-Phenyl, p-Methyl-Phenyl, o-Methoxy-Phenyl, m-Methoxy-Phenyl, p-Methoxyphenyl, o-Ethyl-Phenyl, m-Ethyl-Phenyl, p-Ethyl-Phenyl, o-Ethoxy-Phenyl, m-Ethoxy-Phenyl, p-Ethoxy-Phenyl, o-Hydroxy-Phenyl, m-Hydroxy-Phenyl oder p-Hydroxy-Phenyl.

20

Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

- R_4 ausgewählt ist aus H, CH_3 , C_2H_5 , Acetyl oder Formyl.

30

Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

- R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂.

vorzugsweise

5

- die Reste R₅, R₆, R₇ und R₈ ausgewählt sind aus H, oder
- einer der Reste R₅, R₆, R₇ und R₈ ausgewählt ist aus H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂, während die übrigen Reste H sind, oder

10

- zwei der Reste R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂, während die übrigen Reste H sind,

15

insbesondere

20

- die Reste R₅, R₆, R₇ und R₈ ausgewählt sind aus H, oder
- einer der Reste R₅, R₆, R₇ und R₈ ausgewählt ist aus H; C₁₋₃-Alkyl; CF₃, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂, während die übrigen Reste H sind, oder

25

- zwei der Reste R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₃-Alkyl; CF₃, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂, während die übrigen Reste H sind.

30

Für eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

- R₁ und R₂ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder CH₃, insbesondere CH₃,

- R₃ ausgewählt ist aus Phenyl,
- R₄ ausgewählt ist aus H,
- R₅, R₆, R₇ und R₈ ausgewählt sind aus H.

5 , vorzugsweise die Verbindung ausgewählt ist aus:

- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol oder
- Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydropyrano[3,4-b]indol]

10

 insbesondere die Verbindung ausgewählt ist aus:

- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol (unpolares Diastereomer),
- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol (polares Diastereomer),
- Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydropyrano[3,4-b]indol] (unpolares Diastereomer) oder
- Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydropyrano[3,4-b]indol] (polares Diastereomer),

15

20



gegebenenfalls auch als Gemisch.

 Die erfindungsgemäßen Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein spirocyclisches Cyclohexan-Derivat.

30

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige

Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,0005 bis 500 mg/kg, bevorzugt 0,001 bis 0,5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem spirocyclischen Cyclohexan-Derivat noch einen weiteren Wirkstoff, insbesondere ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.



Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate zur Herstellung eines

5 Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines

10 Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines

15 Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen,

20 kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anästhetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit

2 einem Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

30 Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.



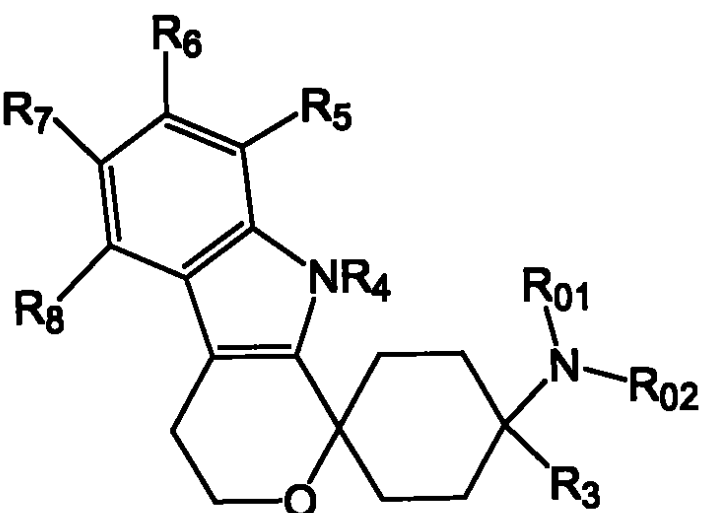
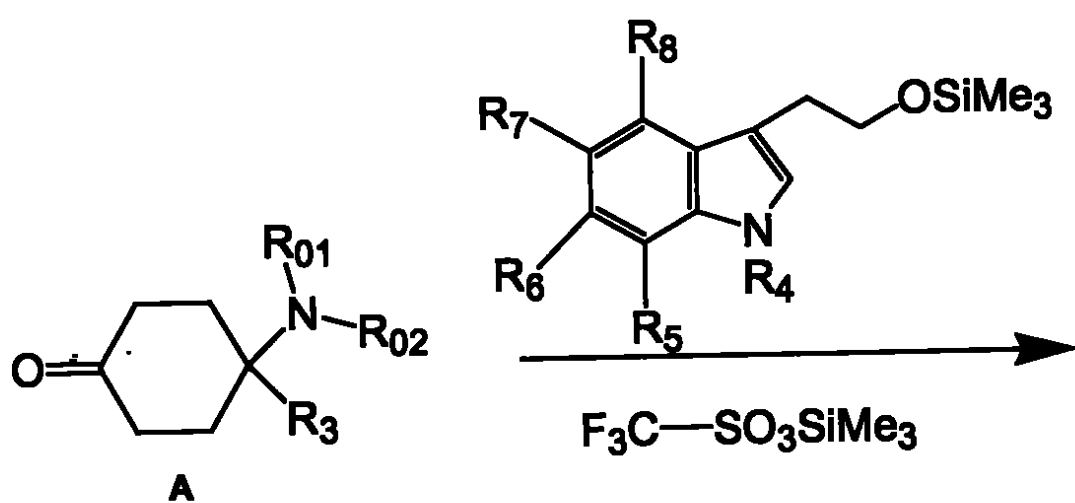
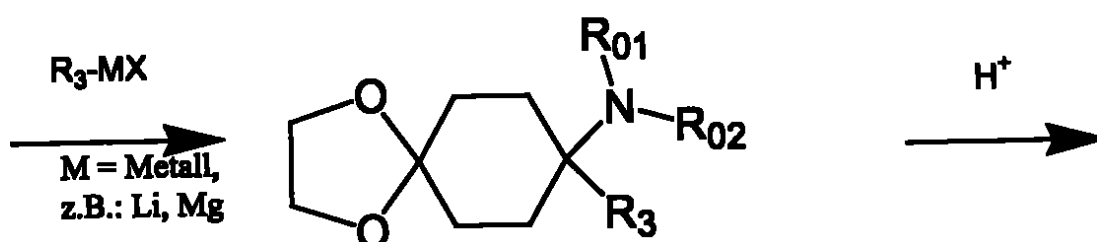
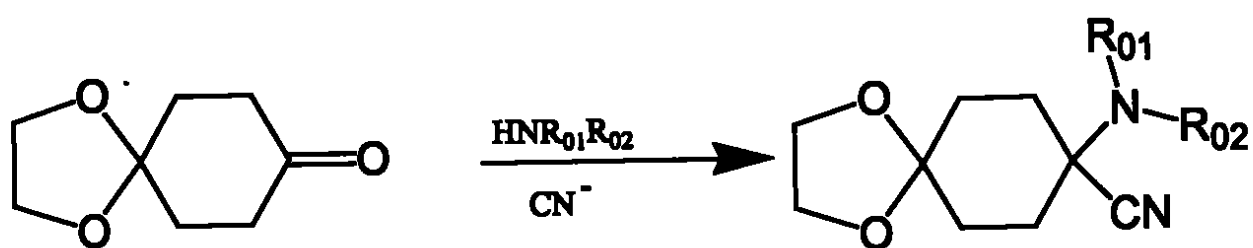
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt. Insbesondere geeignet ist dabei ein, im folgenden Hauptverfahren genanntes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats mit folgenden Schritten,

wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben,

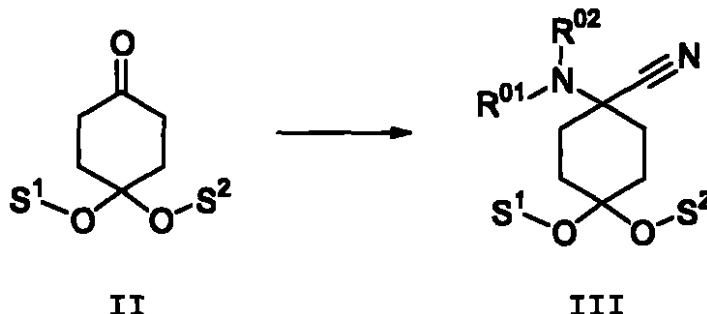
und

R_{01} und R_{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus mit einer Schutzgruppe versehenem H oder die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R_1 und R_2 angegebene Bedeutung haben:



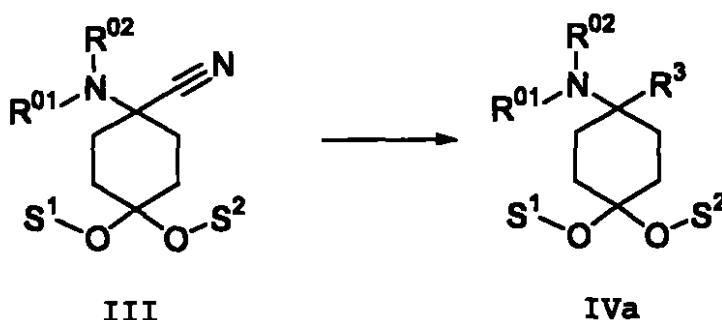
Die Herstellung des Keton-Intermediats A erfolgt insbesondere nach folgender Vorschrift:

- 5 a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkylert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkylert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkylert oder sulfoniert,

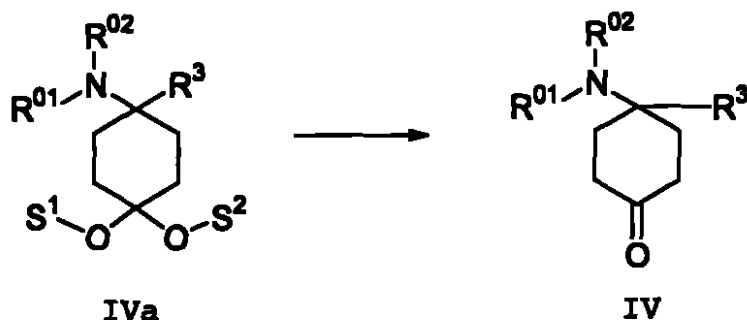
- 20 b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall- R^3 umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkylert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01}

und/oder R^{02} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder $R^{02} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa werden die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder $R^{02} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben,

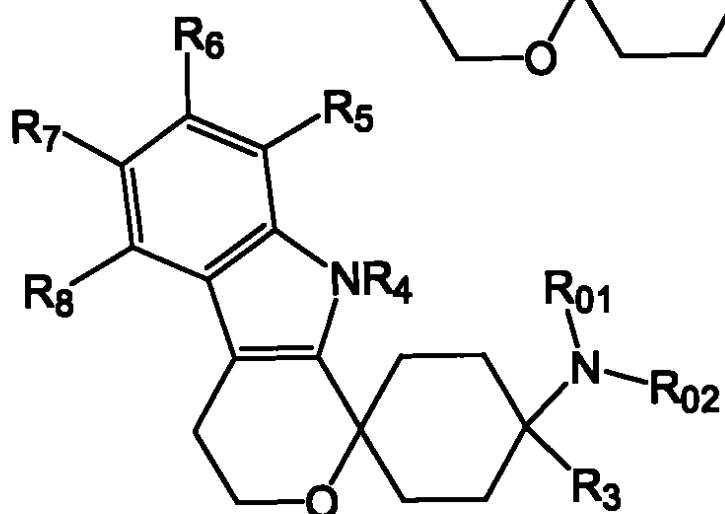
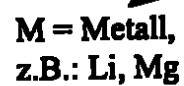
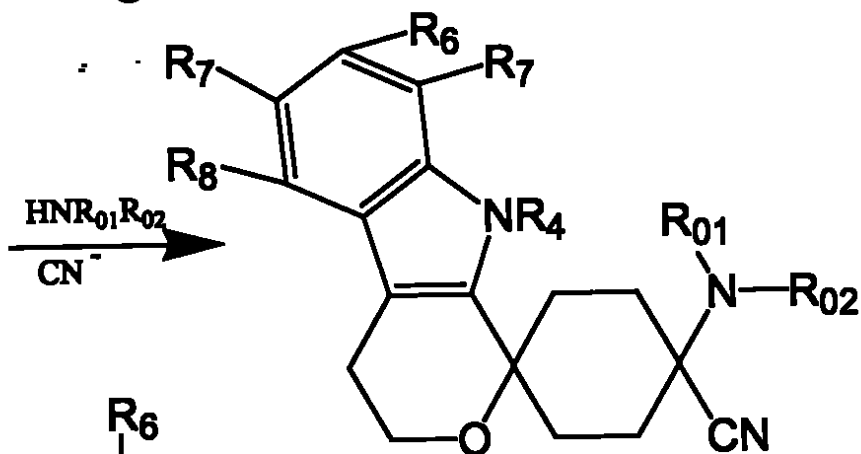
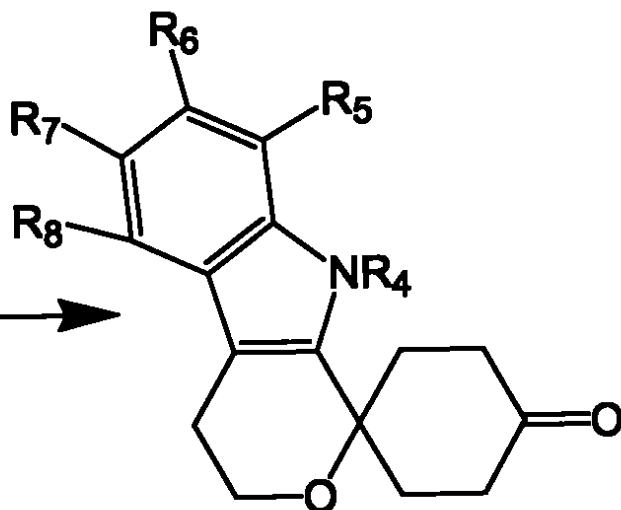
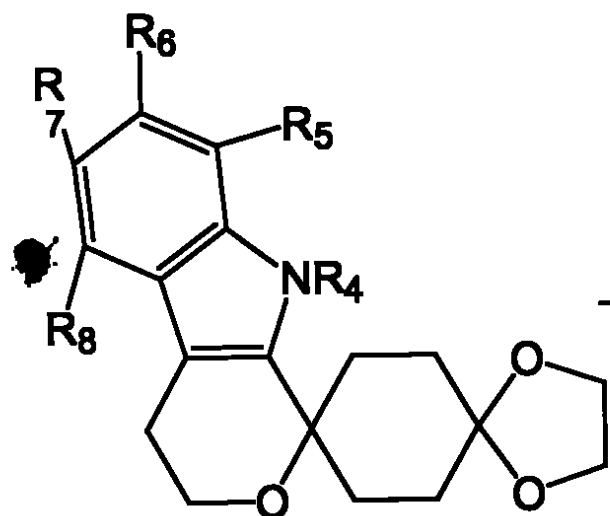
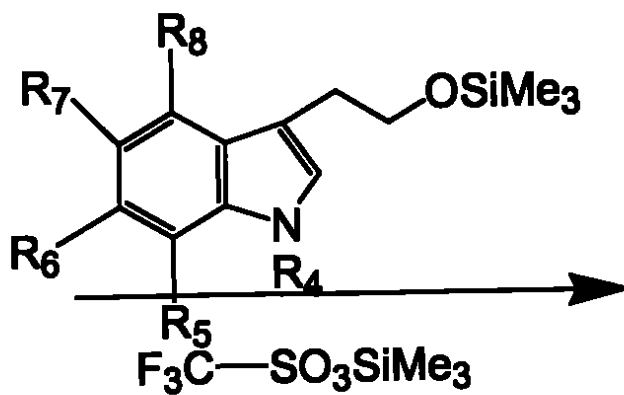
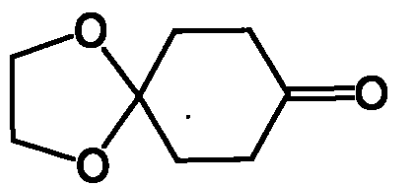
und

R_{01} und R_{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus mit einer Schutzgruppe versehenem H oder die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R_1 und R_2 angegebene Bedeutung haben.

Alternativ kann die Herstellung auch nach folgendem Schema erfolgen wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben,

und

R_{01} und R_{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus mit einer Schutzgruppe versehenem H oder die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R_1 und R_2 angegebene Bedeutung haben:



Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

5

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

10

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

15

Die Angabe „Ether“ bedeutet Diethylether, „EE“ Ethylacetat und „DCM“ Dichlormethan. Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmengenäquivalente, „Smp.“ bedeutet Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, „RT“ bedeutet Raumtemperatur, „Vol.%“ Volumenprozent, „m%“ Massenprozent und „M“ ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.

20

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

30

Beispiel 1: Herstellung von

- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-hydrochlorid bzw. Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydro-

pyrano[3,4-b]indol]-hydrochlorid (unpolares Diastereomer) als Base
(**VERBINDUNG 1**) oder als Hydrochlorid (**VERBINDUNG 3**)

- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-hydrochlorid bzw. Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol]-hydrochlorid (polares Diastereomer) als Base
(**VERBINDUNG 2**) oder als Hydrochlorid (**VERBINDUNG 4**)

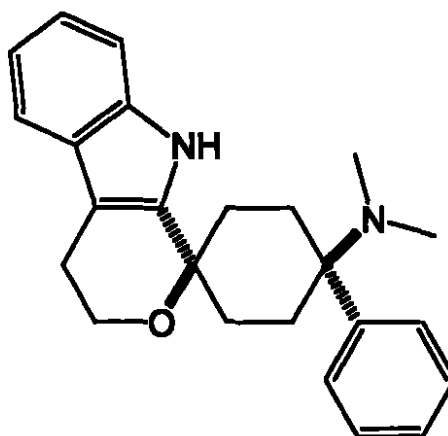
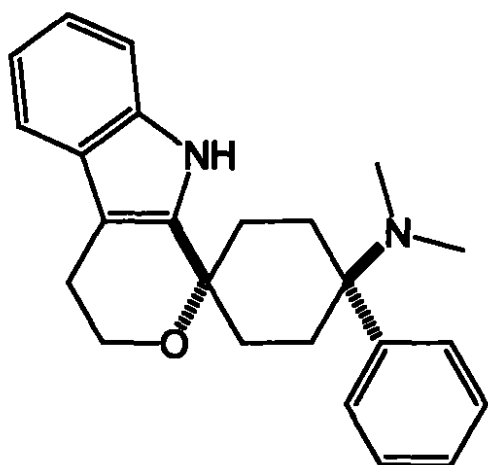
Schritt 1:

3-(2-Trimethylsilyloxyethyl)-1*H*-Indol

Tryptophol (4,83 g, 30 mmol) wurde in trockenem THF (80 ml) vorgelegt und bei Raumtemperatur zunächst mit Hexamethyldisilazan (30 ml, 141 mmol) und anschließend mit Trimethylchlorsilan (8 ml, 62,6 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 20 h bei RT gerührt. Das THF wurde abdestilliert und der Rückstand bis zur basischen Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Lösung wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Trimethylsilylether in einer Ausbeute von 6,99 g (100 %) als kristalliner Feststoff erhalten. Schmelzpunkt 47 – 48 °C.

Schritt 2:

1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-hydrochlorid bzw. Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol]-hydrochlorid (unpolares Diastereomer) als Base (**VERBINDUNG 1**) und 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-hydrochlorid bzw. Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol]-hydrochlorid (polares Diastereomer) als Base (**VERBINDUNG 2**)



- Unter Schutzgas wurde zu einer Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenyl-
 5 cyclohexanon (434 mg; 2 mmol) und 3-(2-Trimethylsilanyloxyethyl)-1*H*-indol (580 mg;
 2,4 mmol) in Methylenchlorid bei 0 °C Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester
 (0,4 ml, 2 mmol) gegeben. Der Ansatz wurde 3 h bei 0 °C gerührt und dann auf
 Raumtemperatur kommen gelassen. Anschließend wurde noch weitere 10 h bei
 10 Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 30-ml 1M NaOH
 versetzt und 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die
 wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte
 wurden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach
 Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde 2 h in Methanol
 gerührt, wobei bevorzugt eines der beiden diastereomeren Produkte
 15 auskristallisierte. Nach erneuter Umkristallisation aus Methanol konnte das
 unpolarere Diastereomer des entstandenen Spiroethers (**Verbindung 1**) in einer
 Ausbeute von 347 mg (48 %) isoliert werden (Schmelzpunkt 278–282 °C). Die
 verbliebene Mutterlauge wurde eingeeengt. Mittels säulenchromatographischer
 Reinigung an Kieselgel zunächst mit Ethylacetat/Ethanol (8 : 2) dann mit
 20 Ethylacetat/Ethanol (1 : 1) konnte das polarere Diastereomer (**Verbindung 2**) isoliert
 werden. Das polarere Produkt wurde nach Umkristallisation aus Toluol in einer
 Ausbeute von 3 % mit einem Schmelzpunkt von 230–235 °C erhalten.

Schritt 3:

- 25 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-
 hydrochlorid bzw. Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-

tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol]-hydrochlorid (unpolares Diastereomer) als Hydrochlorid (**VERBINDUNG 3**)

1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-hydrochlorid bzw. Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydro-pyrano[3,4-b]indol]-hydrochlorid (polares Diastereomer) als Hydrochlorid (**VERBINDUNG 4**)

Zur Herstellung des Hydrochlorids wurde der unpolare Spiroether (500 mg, 1,38 mmol) in Ethylmethylketon gelöst, mit Trimethylchlorsilan (250 µl, 1,98 mmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert. Das Hydrochlorid **VERBINDUNG 3** der unpolaren Base konnte so in einer Ausbeute von 420 mg (77 %) als farbloser Feststoff erhalten werden (Smp 278–280 °C).

Zu einer Lösung des polareren Spiroethers (50 mg, 0,138 mmol) in Ethylmethylketon wurde Trimethylchlorsilan (25 µl, 0,198 mmol) gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 2 h konnte das ausgefallene Hydrochlorid **Verbindung 4** der polaren Base in einer Ausbeute von 36 mg (66 %) isoliert werden (Smp 271–272 °C).

Beispiel 2:

Messung der ORL1-Bindung

Die Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptor-bindungsassay mit ³H-Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ³H-Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 µg Membranprotein je 200 µl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei Raumtemperatur und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird in Tabelle 1 als K_i-Wert oder % Inhibition bei c=1 µM angegeben.

Beispiel 3:**Messung der Bindung an Opiatrezeptoren**

- 5 Analog zu Beispiel 2 wurde nach den dem Fachmann bekannten Verfahren zur Messung der Bindung an die μ -, δ - und κ -Opiatrezeptoren (μ -, δ - und κ -OR) die Bindung der Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I in einem Rezeptor-bindungsassay untersucht. Die Affinität wird in Tabelle 1 als K_i -Wert oder % Inhibition bei $c=1 \mu\text{M}$ angegeben.

10

Beispiel 4:**Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus**

- 15 Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahl einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der
- 20 jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten
-  zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.

- 25 Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel bestimmt:

30

143
140

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

Hierbei ist die Zeit T₀ die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T₁ die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T₂ die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung gemäß Tabelle 1.

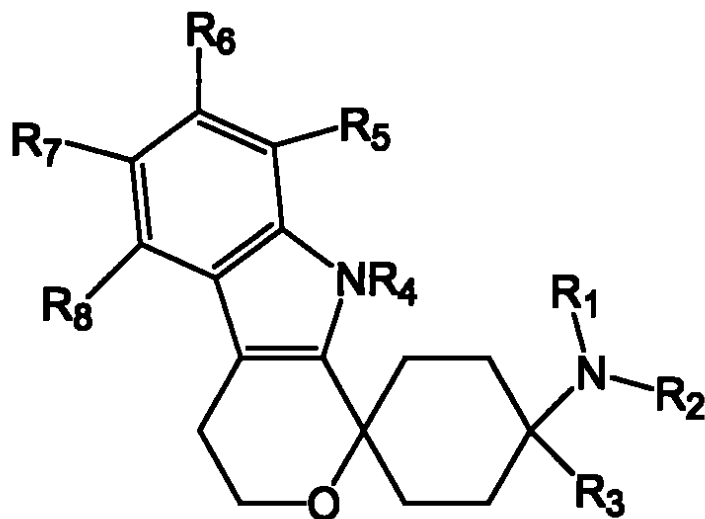
Tabelle 1:

Verbindung	KI (ORL1) [nM] bzw. % Inhibition bei c = 1 µM	KI (µ-OR) [nM] bzw. % Inhibition bei c = 1 µM	KI (δ-OR) [nM] bzw. % Inhibition bei c = 1 µM	KI (κ-OR) [nM] bzw. % Inhibition bei c = 1 µM	Tail Flick (Maus, i.v.) ED ₅₀
3	0,3	0,6	5,2	1,7	3,5 µM
4	40 %	74 %	59 %		

Beispiel 5:

Parenterale Lösung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats

38 g eines der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate, hier VERBINDUNG 3, wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche**1. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,**

, worin

- R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO,
- R_3 ausgewählt ist aus $(CH_2)_n$ -Aryl, jeweils unsubstituiert oder am Aryl ein- oder mehrfach substituiert, mit $n = 0 - 2$,
- R_4 ausgewählt ist aus H; C_{1-3} -Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $CO(CH_2)_mH$ mit $m = 0$ bis 2 und/oder
- R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-5} -Alkyl, OC_{1-3} -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 ,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

5

2. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

10

- R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, CH_3 , C_2H_5 oder CHO,
- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder am Ring ein- oder mehrfach substituiert,
- R_4 ausgewählt ist aus H, CH_3 , C_2H_5 , Acetyl oder Formyl und/oder
- R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , COOH, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 .

15

3. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

20

- R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder CH_3 .

4. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

30

vorzugsweise

- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl unsubstituiert oder am Ring einfach substituiert; Benzyl oder Phenethyl,

insbesondere

- 5
- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl, Benzyl, Phenethyl, o-Fluor-Phenyl, m-Fluor-Phenyl, p-Fluor-Phenyl, o-Chlor-Phenyl, p-Chlorphenyl, m-Chlorphenyl, o-Brom-Phenyl, m-Brom-Phenyl, p-Brom-Phenyl, o-Iod-Phenyl, m-Iod-Phenyl, p-Iod-Phenyl, o-Amino-Phenyl, m-Amino-Phenyl, p-Amino-Phenyl, o-Methyl-Phenyl, m-Methyl-Phenyl, p-Methyl-Phenyl, o-Methoxy-Phenyl, m-Methoxy-Phenyl, p-Methoxyphenyl, o-Ethyl-Phenyl, m-Ethyl-Phenyl, p-Ethyl-Phenyl, o-Ethoxy-Phenyl, m-Ethoxy-Phenyl, p-Ethoxy-Phenyl, o-Hydroxy-Phenyl, m-Hydroxy-Phenyl oder p-Hydroxy-Phenyl.
- 10

5. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

- 15
- R_4 ausgewählt ist aus H, CH_3 , C_2H_5 , Acetyl oder Formyl.

6. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

- 20
- R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 .

vorzugsweise

- 30
- die Reste R_5 , R_6 , R_7 und R_8 ausgewählt sind aus H, oder
 - einer der Reste R_5 , R_6 , R_7 und R_8 ausgewählt ist aus H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 , während die übrigen Reste H sind, oder

- zwei der Reste R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , COOH, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 , während die übrigen Reste H sind,

5

insbesondere

10

- die Reste R_5 , R_6 , R_7 und R_8 ausgewählt sind aus H, oder
- einer der Reste R_5 , R_6 , R_7 und R_8 ausgewählt ist aus H; C_{1-3} -Alkyl; CF_3 , F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , COOH, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 , während die übrigen Reste H sind, oder
- zwei der Reste R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-3} -Alkyl; CF_3 , F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , COOH, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 , während die übrigen Reste H sind.

15

7. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

20

- R_1 und R_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder CH_3 , insbesondere CH_3 ,
- R_3 ausgewählt ist aus Phenyl,
- R_4 ausgewählt ist aus H,
- R_5 , R_6 , R_7 und R_8 ausgewählt sind aus H.

25

, vorzugsweise die Verbindung ausgewählt ist aus:

30

- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol oder
- Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydropyrano[3,4-b]indol]

insbesondere die Verbindung ausgewählt ist aus:

- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol (unpolares Diastereomer),
- 1,1-(3-Dimethylamino-3-phenylpentamethylen)-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol (polares Diastereomer),
- Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydropyrano[3,4-b]indol] (unpolares Diastereomer) oder
- Spiro[(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexan)-1,1'-1',3',4',9'-tetrahydropyrano[3,4-b]indol] (polares Diastereomer),

gegebenenfalls auch als Gemisch.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens ein spirocyclisches Cyclohexan-Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

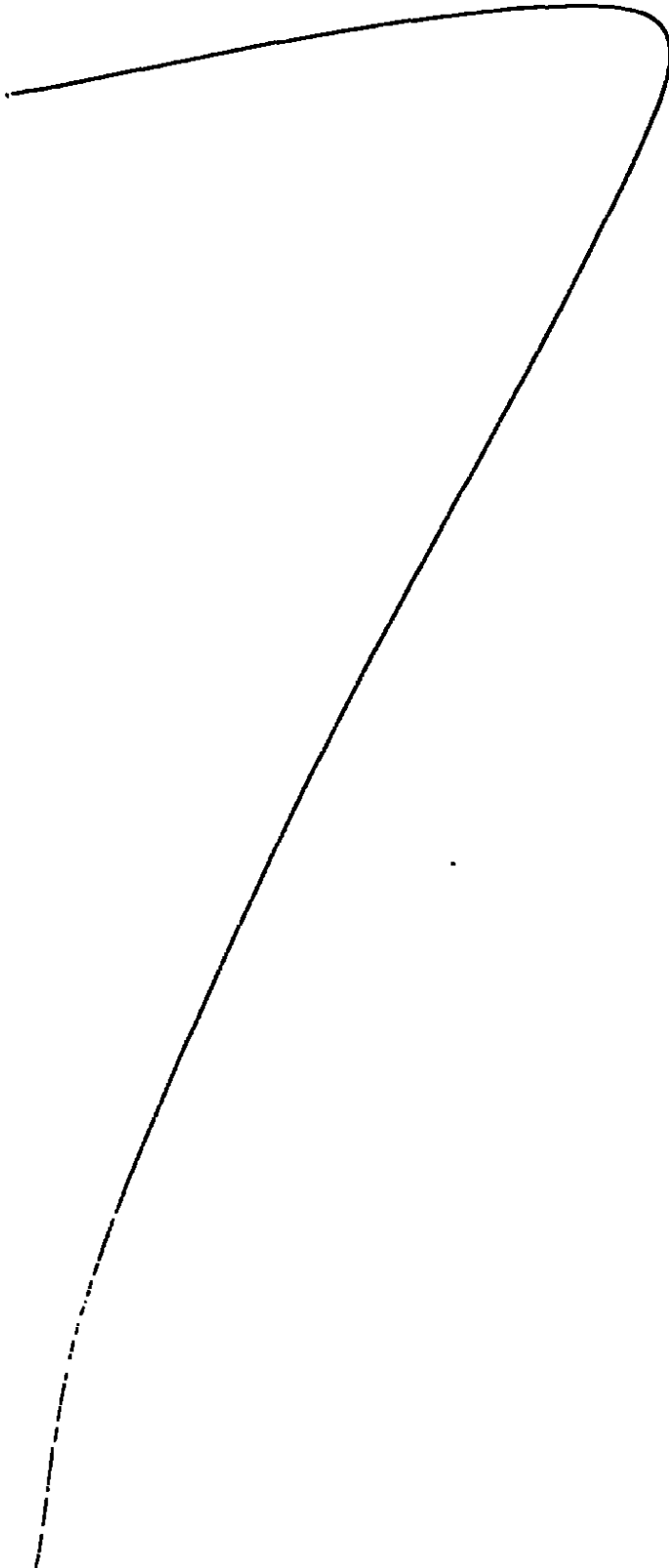
9. Verwendung eines spirocyclisches Cyclohexan-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

10. Verwendung eines spirocyclisches Cyclohexan-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamenten-mißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anästhetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioden Analgetikum oder mit einem Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur

Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

5

10



Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

5

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/043967 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 491/10,
495/10, 493/10, 471/10, A61K 31/407, A61P 25/00

(21) Internationales Aktezeichen: PCT/EP2003/012305

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. November 2003 (05.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 52 667.2 11. November 2002 (11.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HINZE, Clau-
dia [DE/DE]; Viktoriallee 10, 52066 Aachen (DE).
AULENBACHER, Otto [DE/DE]; Gierlichstrasse 16,
52134 Herzogenrath (DE). SUNDERMANN, Bernd
[DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE).
OBERBÖRSCH, Stefan [DE/DE]; Weidenweg 10,
52074 Aachen (DE). FRIDERICH, Elmar [DE/DE];
Zehntweg 24, 52223 Stolberg (DE). ENGLBERGER,
Werner [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE).
KÖGEL, Babette-Yvonne [DE/DE]; Am Dorns 28,
52379 Langerwehe-Hammich (DE). LINZ, Klaus [DE/DE];
Robert-Koch-Strasse 38, 53115 Bonn (DE). SCHICK,
Hans [DE/DE]; Frenzlauer Allee 32, 10405 Berlin (DE).

SONNENSCHN, Helmut [DE/DE]; Seumestrasse
14, 10245 Berlin (DE). HENKEL, Birgitte [DE/DE];
Ahornallee 19, 12555 Berlin (DE). ROSE, Valerie, Sarah
[GB/GB]; Biofocus Discovery Ltd., Chesterford Research
Park, Saffron Walden, Essex CB10 1XL (GB). LIPKIN,
Michael, Jonathan [GB/GB]; Biofocus Discovery Ltd.,
Chesterford Research Park, Saffron Walden, Essex CB10
1XL (GB).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SPIROCYCLIC CYCLOHEXANE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SPIROCYCLISCHE CYCLOHEXAN-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to spirocyclic cyclohexane derivatives, to a method for the production thereof, to medicaments
containing said compounds and to the utilization of spirocyclic cyclohexane derivatives for the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung,
Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von
Arzneimitteln.

WO 2004/043967 A1

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3166-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12305	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/11/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11/11/2002
Anmelder GRÜENTHAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D491/10 C07D495/10 C07D493/10 C07D471/10 A61K31/407
A61P25/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MAYER J P ET AL: "Application Of The Pictet-Spengler Reaction In Combinatorial Chemistry" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 32, 5. August 1996 (1996-08-05), Seiten 5633-5636, XP004030498 ISSN: 0040-4039 das ganze Dokument --- -/--	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 2004

Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts

23/02/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Beslier, L

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
Y	NAGY T ET AL: "Synthesis and analgesic evaluation of some 1,1-disubstituted 3-carboxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline derivatives" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 30, Nr. 7, 1995, Seiten 575-586, XP004040182 ISSN: 0223-5234 insbesondere Verbindungen 17a, 17b, 22a und 22b	1-18
Y	DE 22 26 340 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 15. März 1973 (1973-03-15) das ganze Dokument	1-18
Y	EP 0 466 548 A (ADIR ET COMPAGNIE) 15. Januar 1992 (1992-01-15) Ansprüche 1,6,10,14-16,24,25	1-18
Y	WO 99 64420 A (SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Seite 2, Zeile 12 -Seite 3, Zeile 34; Ansprüche 12,13	1-18
Y	EP 1 142 587 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 10. Oktober 2001 (2001-10-10) das ganze Dokument	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12305

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2226340	A	15-03-1973	US 3843681 A 22-10-1974
			AR 198787 A1 24-07-1974
			AU 463079 B2 17-07-1975
			AU 4255472 A 29-11-1973
			BE 784284 A1 01-12-1972
			CA 1006875 A1 15-03-1977
			CH 580101 A5 30-09-1976
			CS 178409 B2 15-09-1977
			DE 2226340 A1 15-03-1973
			DK 155328 B 28-03-1989
			ES 403343 A1 16-04-1975
			FI 54125 B 30-06-1978
			FR 2140154 A1 12-01-1973
			GB 1391005 A 16-04-1975
			HK 13078 A 17-03-1978
			HU 169432 B 28-11-1976
			IL 39466 A 22-05-1975
			JP 56038594 B 08-09-1981
			MY 23778 A 31-12-1978
			NL 7207408 A ,C 05-12-1972
			PH 10625 A 21-07-1977
			PH 11673 A 19-05-1978
			SE 387122 B 30-08-1976
			SU 463262 A3 05-03-1975
			US 3939178 A 17-02-1976
			US 3974179 A 10-08-1976
			ZA 7203344 A 19-12-1973
EP 466548	A	15-01-1992	FR 2663935 A1 03-01-1992
			AU 636232 B2 22-04-1993
			AU 7929391 A 02-01-1992
			CA 2045450 A1 28-12-1991
			EP 0466548 A1 15-01-1992
			IE 912225 A1 01-01-1992
			JP 4243879 A 31-08-1992
			NZ 238709 A 26-05-1992
			OA 9374 A 15-09-1992
			PT 98101 A 31-03-1992
			ZA 9104970 A 29-04-1992
WO 9964420	A	16-12-1999	AT 229954 T 15-01-2003
			AU 761020 B2 29-05-2003
			AU 4553699 A 30-12-1999
			CA 2335339 A1 16-12-1999
			CN 1308632 T 15-08-2001
			CZ 20004580 A3 12-12-2001
			DE 69904595 D1 30-01-2003
			DE 69904595 T2 27-11-2003
			DK 1086101 T3 31-03-2003
			EP 1086101 A1 28-03-2001
			ES 2188184 T3 16-06-2003
			HK 1032049 A1 17-04-2003
			HU 0302962 A2 29-12-2003
			JP 2002517500 T 18-06-2002
			NO 20006268 A 29-01-2001
			NZ 508765 A 31-10-2003
			PL 345589 A1 17-12-2001
			WO 9964420 A1 16-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 03/12305

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9964420	A		US	6586445 B1	01-07-2003
EP 1142587	A	10-10-2001	AU	1691500 A	31-07-2000
			CA	2356269 A1	06-07-2000
			EP	1142587 A1	10-10-2001
			WO	0038720 A1	06-07-2000

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3166-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA/16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12305	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05.11.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11.11.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D491/10		
Anmelder GRUNENTHAL GMBH et al.		

1. Dieser Internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt 04 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

I	☒	Grundlage des Bescheids
II	☐	Priorität
III	☐	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV	☐	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
V	☒	Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
VI	☐	Bestimmte angeführte Unterlagen
VII	☐	Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
VIII	☐	Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05.06.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.03.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Ousset, J-B Tel. +49 89 2399-6271 

158
155

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der Internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-79 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

4-18 in der ursprünglich eingereichten Fassung

1-3 eingegangen am 04.11.2004 mit Schreiben vom 04.11.2004

Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12305

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-18 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-18 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-18 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

160
157

SECTION V

1). Folgende Dokumente stehen als nächstliegender Stand der Technik zur Verfügung:

- D1: MAYER J P ET AL: "Application Of The Pictet-Spengler Reaction In Combinatorial Chemistry" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 32, 5. August 1996 (1996-08-05), Seiten 5633-5636, XP004030498 ISSN: 0040-4039
- D2: NAGY T ET AL: "Synthesis and analgesic evaluation of some 1,1-disubstituted 3-carboxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta -carboline derivatives" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 30, Nr. 7, 1995, Seiten 575-586, XP004040182 ISSN: 0223-5234
- D3: DE 22 26 340 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 15. März 1973 (1973-03-15)
- D4: EP-A-0 466 548 (ADIR ET COMPAGNIE) 15. Januar 1992 (1992-01-15)
- D5: WO 99/64420 A (SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 16. Dezember 1999 (1999-12-16)
- D6: EP-A-1 142 587 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 10. Oktober 2001 (2001-10-10)

2). Keins der zitierten Dokumente beschreibt spirocyclische Cyclohexanderivate, in denen der Cyclohexanring durch eine Aminogruppe substituiert ist. Neuheit ist daher anerkannt.

3). Da kein Dokument Verbindungen offenbart, die eine gewisse Affinität mit den ORL1 Rezeptor aufweisen, würde der Fachmann ausgehend dieser Dokumente keinen Anhaltspunkt finden, um zu den erfindungsgemässen Verbindungen zu gelangen. Trotzdem kann eine erfinderische Tätigkeit noch nicht anerkannt werden, da der Wortlaut der Ansprüche unbegrenzte Definitionen enthalten, die zwangsläufig zu einer unbegrenzten Zahl von Verbindungen führen, die offensichtlich keine Lösung der angegebenen Aufgabe darstellen, d.h. Cyclohexanderivate bereitzustellen, die den ORL1-Rezeptor binden können.

Trotz die von der Anmelderin eingereichten Ansprüche gibt es noch unbegrenzte Definitionen in the Wortlaut der Ansprüche.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12305

Eine erfinderische Tätigkeit ist somit nicht anerkannt.

4). Es gibt keinen Einwand hinsichtlich der gewerblichen Anwendbarkeit.

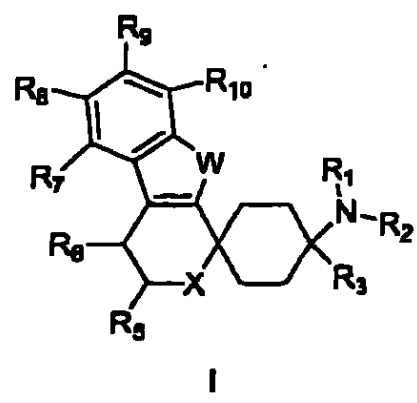
Geänderte Ansprüche

80

PCT/EP 03/12305
Int. Zeichen GRA 3168-PCT

Patentansprüche

1.. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander für H, C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder CHO stehen;

oder die Reste R¹ und R² zusammen für CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₈ stehen,

wobei R¹¹ H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R³ für C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-

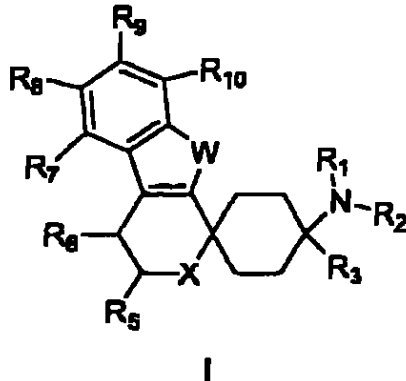
Geänderte Ansprüche

80

PCT/EP 03/12305
Int. Zeichen GRA 3168-PCT

Patentansprüche

1.. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H, C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder CHO stehen;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen für $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ stehen,

wobei R^{11} H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R^3 für C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -

Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

W für NR⁴, O oder S steht

und

R⁴ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, oder Heteroaryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; COR¹²; SO₂R¹² steht,

wobei R¹² H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵ bedeutet;

R⁵ für =O; H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^6 für H; F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

oder R^5 und R^6 gemeinsam $(\text{CH}_2)_n$ mit $n = 2, 3, 4, 5$ oder 6 bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN oder C_{1-5} -Alkyl ersetzt sein können;

R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, SO_2NH_2 , CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; C_{1-5} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

wobei R^{13} H; C_{1-5} -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,

unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;

oder R^{14} und R^{15} zusammen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bilden,

wobei R^{16} H; C_{1-5} -Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

X für O, S, SO, SO_2 oder NR^{17} steht;

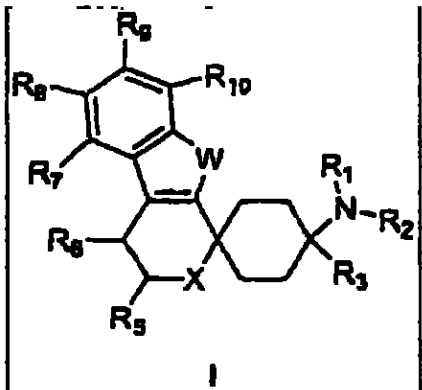
R^{17} für H; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR^{12} oder SO_2R^{12} steht,

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen.

2. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder am Ring ein- oder mehrfach substituiert, steht
3. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 für H, C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert oder $COOR^{13}$ steht und R^6 H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet.

Reivindicaciones de patente

1. Derivados de ciclohexano espirocíclicos de la siguiente fórmula general I,



en la que

R¹ y R² son en forma independiente entre sí para H; alquilo C₁₋₅, ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple, o CHO;

o los restos R¹ y R² son juntos para CH₂CH₂OCH₂CH₂,

CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

donde R¹¹ significa H; alquilo C₁₋₅, respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₆, respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo-, o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido;

R³ es para alquilo C₁₋₅, respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃₋₆, respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo, respectivamente no

sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo o cicloalquilo C_{3-8} unido por el grupo alquilo C_{1-3} , respectivamente no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

W es para NR^4 , O o S

5

y

R^4 es para H; alquilo C_{1-5} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo, o heteroarilo, respectivamente sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo unido por el grupo alquilo C_{1-3} ,

10

respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; COR^{12} , SO_2R^{12} ,

donde R^{12} significa H; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_{3-8} ,

15

respectivamente saturado o no saturado, sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; arilo-, o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , respectivamente sustituido en forma individual o múltiple o no sustituido; OR^{13} , $NR^{14}R^{15}$,

20

R^5 es para $=O$; H; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13} ; alquilo C_{1-5} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; cicloalquilo C_{3-8} , saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

25

R^6 es para H; F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; cicloalquilo C_{3-8} , saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

o R^5 y R^6 significan juntos $(\text{CH}_2)_n$ con $n = 2, 3, 4, 5$ ó 6 , donde átomos de hidrógeno individuales pueden estar reemplazados también por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN o alquilo C_{1-6} ;

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son en forma independiente entre sí para H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, SO_2NH_2 , CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

donde R^{13} significa H; alquilo C_{1-6} respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente

saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo unido por alquilo C_{1-3} , no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;

R^{14} y R^{15} significan en forma independiente entre sí H; alquilo C_{1-6} , respectivamente saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; o cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple; arilo-, o

heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;
o arilo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo unido por alquilo C₁₋₃, no
sustituido o sustituido en forma individual o múltiple;
o R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o
(CH₂)₃₋₆,

donde R¹⁶ significa H; alquilo C₁₋₅ saturado o no saturado,
ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma
individual o múltiple;

X es para O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷;

R¹⁷ es para H; alquilo C₁₋₅, saturado o no saturado, ramificado o no
ramificado; COR¹² o SO₂R¹²,

en la forma del racemato; de los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de
los enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero
individual; de las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente
compatibles.

2. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a la reivindicación 1,
caracterizados porque R³ es para fenilo, bencilo o fenetilo, respectivamente
no sustituido o sustituido en el anillo en forma individual o múltiple.

3. Derivados de ciclohexano espirocíclicos conforme a una de las

reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R⁵ es para H, alquilo C₁₋₅, ramificado
o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma individual o

171
108

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05044331 00000000 Folios: 170
Fecha (RSD): 2005-05-18 15:19:02
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes. x	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Dependencia: **Claudia M Nueva**