



Industria y Comercio

S U P E |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-014969- -00000-0000

Fecha: 2013-01-28 14:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

Delegatura de propiedad industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO Derivados de cis-tetrahydro-
espiro (ciclohexan-1,1'-pirido [3,4-b]indol) -
4-amina

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Grünenthal GmbH

DOMICILIO Aachen, Alemania

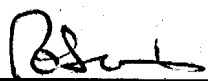
74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 28 DE ENERO DE 2013

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-014969- -00000-0000 Fecha: 2013-01-28 14:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 92
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/003771	Fecha 27/07/2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/013343	Fecha 02/02/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
Derivados de cis-tetrahidro-espiro(ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
Grünenthal GmbH			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Zieglerstrasse 6,			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
D-52078 Aachen			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
		Alemania	
PAÍS DE RESIDENCIA			
Alemania			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LINZ		Klaus	Alemania
2. ZEMOLKA		Saskia	Alemania
3. NOLTE		Bert	Alemania
4. SCHUNK		Stefan	Alemania
5. SCHICK		Hans	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Alemania			53343 Wachtberg Huppenbergstrasse 36B
2. Alemania			52066 Aachen Am Kupferofen 3
3. Alemania			53902 Bad Münstereifel Windheckenweg 29
4. Alemania			52080 Aachen Maargasse 20
5. Alemania			13086 Berlin-Weissensee Parkstrasse 36
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO	C.C. 17'192.062 T.P. 50.007
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Carrera 7 # 74-64 Oficina 506		3132408	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Bogotá, D.C.		mail@rubiolawyers.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
Europa		EP	10007822.9 28/07/2010

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13- 008130 13- 008131	Fecha 28/01/2013 28/01/2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 FIRMA HUMBERTO RUBIO CAMACHO NOMBRE DEL FIRMANTE 17'192.062 DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN 50.007 C.S.J. TARJETA PROFESIONAL			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 27		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea;	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

Derivados de cis-tetrahydro-espiro(ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION

La invención se relaciona con compuestos que actúan sobre el sistema receptor Nociceptina/ORL-1 al igual que sobre el sistema receptor μ -opioide y que, de manera más específica, se caracterizan por tener una eficacia selectiva con el tratamiento del dolor crónico (entre otros, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor tumoral, de preferencia, dolor neuropático), sin presentar al mismo tiempo una eficacia acentuada en dolores agudos, nociceptivos. Los compuestos que se relacionan con la invención, se tratan de derivados de cis-tetrahydro-espiro(ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina

15 DESCRIPCIÓN DEL ARTE PREVIO

Los dolores crónicos se pueden subdividir en dos grandes grupos. El dolor nociceptor fisiopatológico se puede producir debido a traumas en el tejido causado por la excitación de nociceptores intactos. A este grupo pertenecen, de manera especial, los dolores inflamatorios crónicos. Por el contrario, los dolores que se originan por un daño mecánico, metabólico o inflamatorio de nervios, se denominan dolores neuropáticos. El tratamiento del dolor crónico constituye un gran desafío para la medicina, porque aunque los medicamentos que se encuentran en el mercado son, en parte, altamente eficaces con el dolor agudo, en muchos casos estos no logran conducir a un buen control del dolor crónico en forma satisfactoria, en particular, el dolor neuropático.

Los procesos de la inflamación pertenecen a los mecanismos más importantes de la generación del dolor. Los dolores inflamatorios típicos se gatillan por medio de la liberación de bradiquinina, histamina y prostaglandina con acidificación del tejido y la presión del exudado en los nociceptores. Como consecuencia de lo anterior, a menudo aparecen fenómenos de sensibilización del sistema nervioso central, los cuales se manifiestan en un incremento de la actividad espontánea neuronal y en respuestas de estímulo más fuertes de las neuronas centrales (Coderre et al., Pain 1993, 52, 259-285). Estos cambios en la conducta de respuestas de las neuronas centrales pueden contribuir al dolor espontáneo y la hiperalgesia (sensación creciente del dolor a un estímulo nocivo), que son típicos del tejido inflamado (Yaksh et al., PNAS 1999, 96, 7680-7686).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), junto al efecto antiinflamatorio poseen además actividad analgésica (Dickensen, A., International Congress and

Symposio Series - Royal Society of Medicine (2000), 246, 47-54). Sin embargo, su uso en terapias prolongadas de dolores crónicos está limitado en parte por sus efectos considerados no deseados, como la úlcera gastroenteral o daño a los riñones. Los AINEs reducen sólo levemente los dolores inflamatorios fuertes a muy fuertes (a modo de ejemplo, en el marco de una pancreatitis crónica), además, constituyen un gran riesgo debido a un alto peligro de hemorragia. Por lo general, el paso siguiente es el tratamiento con μ -opioides, en donde la dependencia a narcóticos es ampliamente difundida entre las personas afectadas (Vercauteren et al., Acta Anaesthesiologica Bélgica 1994, 45, 99-105). Es por esta razón, que existe la urgente necesidad de compuestos, que tengan un buen efecto ante el dolor inflamatorio y que posean un potencial de dependencia reducido.

Los dolores neuropáticos aparecen cuando los nervios periféricos se dañan por causas mecánicas, metabólicas o inflamatorias. Los perfiles del dolor existentes son caracterizados principalmente por la aparición del dolor espontáneo, la hiperalgesia y la alodinia (el dolor se gatilla por medio de estímulos no tóxicos) (compare con Baron, Clin. J. Pain 2000;16 (2 Suppl), 12-20). Las causas y características y, posteriormente, también las condiciones de los tratamientos del dolor neuropático son múltiples. Esto ocurre como resultado de lesiones o enfermedades del cerebro, de la médula espinal o los nervios periféricos. Las causas pueden ser operaciones (por ejemplo, dolores fantasmas tras amputaciones), lesiones a la médula espinal, apoplejías, esclerosis múltiple, abuso de alcohol o medicamentos, como también, otras sustancias tóxicas, cáncer, pero además, enfermedades metabólicas como la diabetes, gota, insuficiencia renal, o cirrosis hepática, como por ejemplo, las enfermedades infecciosas (entre otros, Herpes zoster, mononucleosis infecciosa, erliquiosis, tifus, difteria, VIH, sífilis o borreliosis). La percepción del dolor tiene signos y síntomas muy diversos (por ejemplo, sensación de hormigueo, ardor, dolores marcados, dolor electrizado o irradiado), los cuales pueden variar en cantidad e intensidad con el tiempo.

La terapia farmacológica básica, para el dolor neuropático incluye antidepresores y anticonvulsivos tricíclicos, los cuales se emplean como monoterapia, o bien, en combinación con opiodes. Por lo general, estos medicamentos sólo proporcionan un cierto grado de alivio, mientras que la ausencia completa de dolor a menudo no se logra. Los efectos secundarios que se producen a menudo impiden que las dosis de los medicamentos se incrementen con el fin de lograr alivio adecuado del dolor. De hecho, el tratamiento satisfactorio del dolor neuropático con frecuencia requiere una dosis mayor de un μ -opioide que lo requerido para el tratamiento del dolor agudo, como resultado de lo cual los

efectos secundarios se vuelven aún más importantes. Hoy en día, el dolor neuropático es por lo tanto difícil de tratar, siendo sólo parcialmente aliviado incluso con dosis altas de opioides de 3ra generación (Saudi Pharm. J. 2002, 10 (3), 73-85).

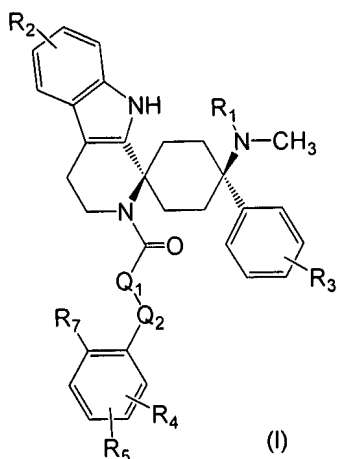
5 Los opioides que se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático, ejercen un efecto casi simultáneo contra el dolor agudo. Hasta ahora, no es posible hacer una división entre el tratamiento de, por un lado el dolor neuropático y, por otro lado, el dolor agudo. Por lo tanto, según la dosis de opioides, cualquier sensación del dolor del paciente se suprime lo que podría ser una desventaja. El dolor agudo
10 cumple una función protectora del cuerpo, que se pierde si el sentido del dolor agudo disminuye o se suprime. Asimismo, es necesario conservar la sensibilidad del dolor en general, y al mismo tiempo, luchar contra el dolor neuropático. Los derivados de ciclohexano espirocíclico con efecto sobre receptores Nociceptina/ORL-1- y el sistema receptor μ -opioide son conocidos en el estado del
15 arte. Estos compuestos se presentan, entre otros aspectos, por medio de una variabilidad estructural extraordinariamente grande y son apropiados, entre otras cosas, para el tratamiento del dolor causado por la inflamación y el dolor neuropático. En este contexto, se puede hacer completa referencia, a modo de ejemplo, a WO 2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183 y
20 WO2006/108565.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Existe la necesidad de medicamentos que tengan efecto con el tratamiento de dolores crónicos, en particular, dolor neuropático y que al mismo tiempo afecten
25 en el menor grado posible la sensibilidad al dolor agudo. Siempre que sea posible, estos medicamentos deben contener una baja dosis del ingrediente activo, mediante lo cual se logre una terapia satisfactoria contra el dolor sin producir efectos secundarios no tolerables. Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es hacer disponible nuevos compuestos que sean adecuados como productos
30 farmacéuticos y que presenten ventajas sobre el estado del arte.

Este objetivo se soluciona a través del objeto de las reivindicaciones.

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I),



en donde

R_1 es -H o CH_3 ;

R_2 es -H o -halógeno;

5 R_3 es -H o -halógeno;

R_4 es -H, -halógeno o $-\text{OC}_{1-3}\text{alquilo}$;

R_5 es -H, -halógeno o $-\text{OC}_{1-3}\text{alquilo}$;

- Q_1 - Q_2 - forman el grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CR}_6=\text{CH}-$; y

10 R_6 y R_7 pueden ser -H al mismo tiempo, o bien, juntos forman un anillo de cinco elementos a través del enlace -S-;

en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

De manera sorprendente, se descubrió que los compuestos según la invención son eficaces sobre el receptor de nociceptina/ORL-1- y el sistema receptor μ -opioide y, especialmente eficaces con el tratamiento del dolor crónico, de manera más específica, del dolor neuropático, sin que al mismo tiempo se suprima la sensibilidad del dolor agudo. Además, sorprendentemente, estos compuestos muestran muy bajos efectos secundarios típicos de opioides en el rango de dosis de analgésicos eficaces.

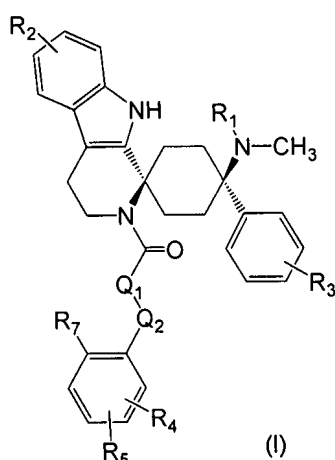
20 Los compuestos según la invención presentan una eficacia analgésica muy alta en el tratamiento de dolores crónicos, de manera más específica, los dolores neuropáticos, de preferencia, a consecuencia de las enfermedades poli- o mononeuropáticas.

De manera sorprendente, se descubrió que los compuestos suministrados en dosis, que conducen a una supresión casi total del dolor neuropático en modelos de mono- o polineuropatía, no tienen efecto en la nocicepción normal en animales sanos, de manera más específica, en animales con tejido sano mononeuropático. Lo anterior significa que estos compuestos suprimen el estado patológico (alodinia, de manera más específica, hiperalgesia), al mismo tiempo, sin embargo, en la mayoría de los casos sólo afectan ligeramente la sensación del

dolor normal. El efecto antinociceptivo de los compuestos en el dolor agudo es, en consecuencia, insignificante.

Los compuestos de acuerdo con la invención facilitan una eficacia selectiva contra el dolor crónico, de preferencia contra el dolor neuropático, mejor aún, contra el dolor mononeuropático/neurálgico o polineuropático; mucho mejor aún, contra el dolor en la neuralgia postherpética o la polineuropatía diabética, de preferencia con insignificante eficacia antinociceptiva en el caso de dolor agudo. Esta inusual característica de los compuestos de acuerdo con la invención implica un significado esencial para la terapia del dolor en su totalidad.

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



en donde,

R_1 es -H o CH_3 ; de preferencia, $-\text{CH}_3$;

R_2 es -H o -halógeno; de preferencia, -H o -F; de especial preferencia, -H;

R_3 es -H o -halógeno; de preferencia, -halógeno; de especial preferencia, -F;

R_4 es -H, -halógeno o $-\text{OC}_{1-3}\text{alquilo}$; de preferencia, -H o $-\text{OCH}_3$;

R_5 es -H, -halógeno o $-\text{OC}_{1-3}\text{alquilo}$; de preferencia, -H o $-\text{OCH}_3$;

$-\text{Q}_1-\text{Q}_2-$ forman el grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CR}_6=\text{CH}-$; y

R_6 y R_7 pueden ser -H al mismo tiempo, o bien, juntos forman un anillo de cinco elementos a través del enlace -S-;

en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

Cuando $-\text{Q}_1-\text{Q}_2-$ forme el grupo $-\text{CH}_2-$, los compuestos de la fórmula general (I) son derivados de amida de ácido fenil acético.

Cuando $-\text{Q}_1-\text{Q}_2-$ forman el grupo $-\text{CR}_6=\text{CH}-$, entonces el átomo de carbono de este grupo está unido al átomo de carbono del grupo carbonilo del compuesto de la fórmula general (I), al cual se une el residuo R_6 . En este caso, R_6 puede ser -H o $\neq$ -H. Cuando R_6 es -H, entonces R_7 es -H. Cuando R_6 es $\neq$ -H, entonces R_6 y R_7 de manera conjunta forman un anillo de cinco elementos a través del enlace -S-

, de modo que el compuesto de la fórmula general (I) sea entonces un derivado de benzotiofeno.

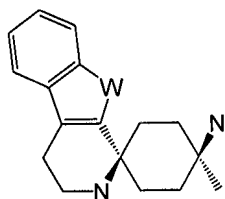
Los compuestos de acuerdo con la invención representan una selección en donde se presentaron los compuestos contenidos en WO2004/043967, WO2005/066183 y WO2006/108565. De manera sorprendente se descubrió que la espiroamina según la invención, que tiene una configuración cis en el anillo ciclohexano en relación a los dos nitrógenos (derivados de cis-tetrahidro-espiro-(ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina), presentan ventajas frente a los otros heterociclos.

De este modo, la cis-espiroamida de acuerdo con la invención, a diferencia de otros compuestos conforme a WO2004/043967, WO2005/066183 y WO2006/108565 en el modelo con animales presenta un excelente efecto contra dolores crónicos, de preferencia, dolores neuropáticos; mejor aún, el dolor en la polineuropatía diabética, sin presentar un efecto significativo contra el dolor agudo en la dosis terapéutica obligatoria. Debido a que numerosos efectos secundarios de analgésicos convencionales son asociados con el mecanismo de acción contra el dolor agudo, los derivados espirocíclicos de ciclohexan cis sustituidos según la invención se destacan por un especial perfil ventajoso de efectos secundarios, en particular, con respecto a los efectos secundarios típicos de opioides.

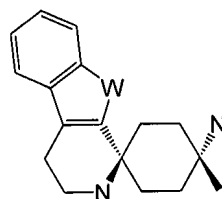
Los compuestos de acuerdo con la invención son, de preferencia, aquirales; la estructura base de la fórmula general (I) no contiene elementos de quiralidad (centro, eje o plano).

En términos del sistema de anillos espiro, los compuestos de acuerdo con la invención son isómeros, en los cuales el patrón de sustitución en el sistema de anillos de espiro-ciclohexan (no en indol), también se puede denominar cis/trans, Z/E o sin/anti. Los "Cis-trans-isómeros" corresponden a un subgrupo de los estereoisómeros (isómeros de configuración).

En los compuestos conforme a la invención, los dos átomos de nitrógeno de la espiroamina están, en cada caso, en configuración sin o cis o Z entre si:



cis-espiroamina



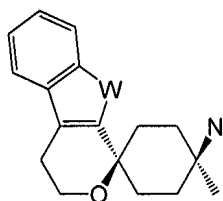
trans-espiroamina

En una modalidad de preferencia, el excedente del así designado cis-isómero es al menos 50%, de preferencia, al menos 75 %, mejor aún, al menos de

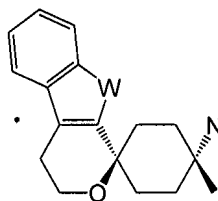
un 90%, mucho mejor aún, al menos de un 95% y, de manera más específica, al menos de un 99%.

Los métodos apropiados para la separación de los isómeros (diastereómeros) son conocidos por el experto. A modo de ejemplo, podemos nombrar la cromatografía en columna, HPLC y cristalización. Los procedimientos de síntesis específicos, donde el isómero es formado en exceso, también son básicamente conocidos por el especialista.

Las ventajas de los cis-isómeros también son particularmente sorprendentes, ya que los espiroéteres normalmente relacionados en forma estructural tienen propiedades favorables desde una perspectiva farmacológica no como cis-isómero, sino como trans-isómero (los cuales, de todos modos, son de naturaleza diferente a las ventajas de la cis espiroamina de acuerdo con la invención):



cis-espiroéter



trans-espiroéter

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención existen en la forma de base libre.

En otra modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se presentan en la forma de sales fisiológicamente aceptables.

Para propósitos descriptivos, se entiende por una "sal" cada forma del compuesto, en donde esta adquiere una forma iónica, o está cargada y se acopla con un contraión (un catión o anión) o se encuentra en una solución. Entre ellos, también deben entenderse complejos del compuesto con otras moléculas e iones, de manera más específica, complejos que se asocian vía interacciones iónicas. Las sales preferidas son aquellas fisiológicamente aceptables, de manera más específica, las sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable.

Las sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos son sales del compuesto correspondiente con ácidos inorgánicos, u orgánicos, que son aceptables fisiológicamente, de manera especial, en el uso en personas y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de dichos ácidos son las sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido

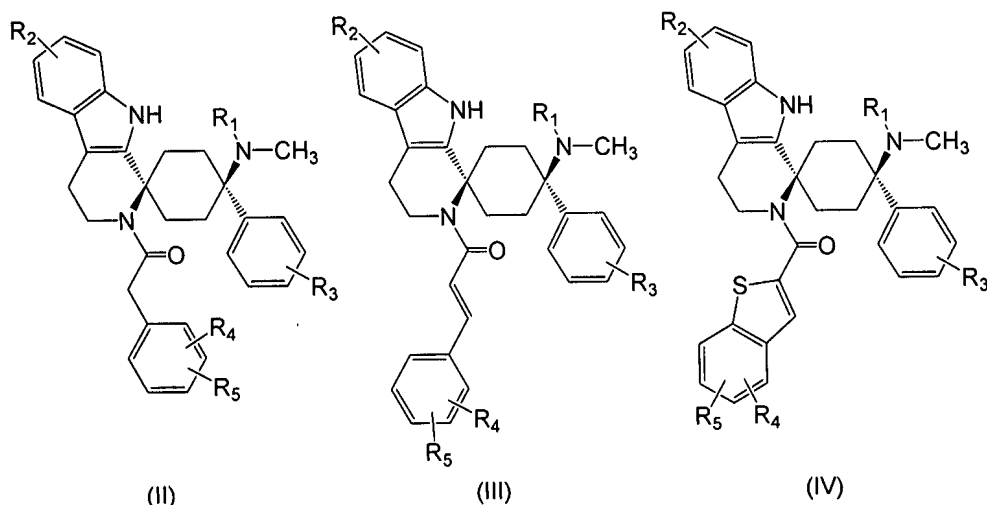
málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacarínico, ácido monometilsebácico, 5-Oxo-prolina, ácido sulfónico 1-hexano, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-Trimetil-benzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. De especial preferencia, son el clorhidrato, el citrato y el hemicitrato.

En una modalidad de preferencia, el compuesto de acuerdo con la invención se presenta en la forma de compuesto libre o sal fisiológicamente aceptable, pero de preferencia no como sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido clorhídrico o como sal de ácido cítrico.

Para propósitos descriptivos, "-halógeno" significa, de preferencia, -F, -Cl, -Br o -I, mejor aún, -F o -Cl, de manera más específica, -F.

Para propósitos descriptivos, "alquilo C_{1-3} " es en cada caso lineal o ramificado, saturado o no saturado en forma simple o múltiple. De este modo, "alquilo C_{1-3} " comprende residuos de hidrocarburo acíclico saturado o no saturado, que pueden estar ramificados o en cadena lineal, es decir, alcanilo C_{1-3} , alquenilo C_{1-3} y alquinilo C_{1-3} .

Formas preferidas de los compuestos de la fórmula general (I) son los compuestos de la fórmula general (II), (III) o (IV):

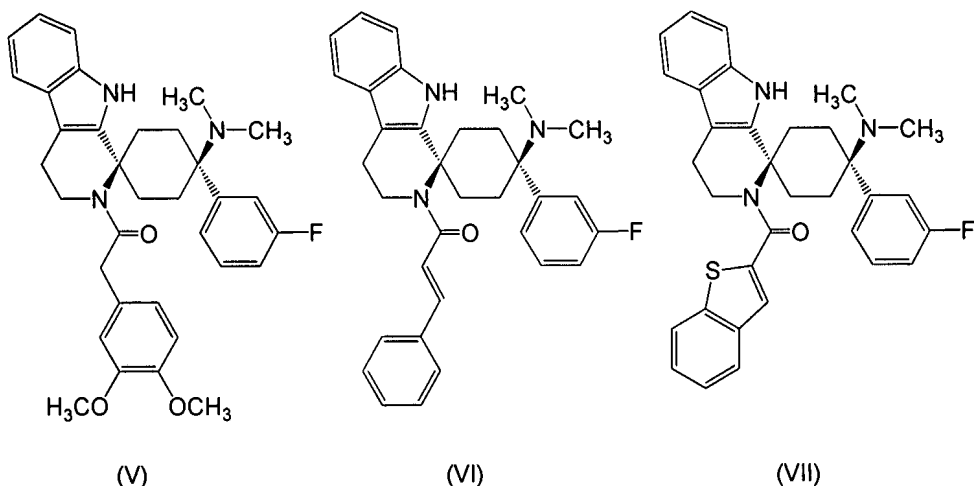


en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

De preferencia, R_2 es -H y/o R_3 es -F.

De preferencia, R_4 y R_5 son ya sea ambos -H o ambos -OCH₃.

En una modalidad de especial preferencia, la invención se refiere a los compuestos que se seleccionan a partir del grupo formado por los compuestos de la fórmula general (V), (VI) y (VII),



en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

La base libre del compuesto de la fórmula general (V) se puede denominar sistemáticamente amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(3,4-dimetoxibenzil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o también como 2-(3,4-Dimetoxifenil)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)etanona. De preferencia, este compuesto se presenta como base libre, en la forma de clorhidrato, citrato o hemicitrato.

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

La base libre del compuesto de la fórmula general (VII) se puede denominar sistemáticamente amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(3,4-dimetoxibenzil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o también como Benzo[b]tiofen-2-il((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)metanona. De preferencia, este compuesto se presenta como base libre, en la forma de clorhidrato, citrato o hemicitrato.

De acuerdo con la invención, los compuestos de especial preferencia se seleccionan a partir del grupo formado por

Amina	(E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-fenil-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-fenil-	AMD-1 ^{cis}
-------	--	----------------------

3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	
Amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluor-fenil)-2'-(4-clorbenzil)-carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o 2-(4-clorofenil)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)etanona	AMD-2 ^{cis}
Amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzotiofen-2-il)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o Benzo[b]tiofen-2-il((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)metanona	AMD-3 ^{cis}
Amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluor-fenil)-2'-(4-fluorbenzil)-carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o 1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-2-(4-fluorofenil)etanona	AMD-4 ^{cis}
Amina (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-5 ^{cis} AMD-6 ^{cis}
Amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(3,4-dimetoxibenzil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o 2-(3,4-Dimetoxifenil)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)etanona	AMD-7 ^{cis}
Amina (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-8 ^{cis}
Amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o 1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-2-feniletanona	AMD-9 ^{cis}
Amina (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluor-4-fenil-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-10 ^{cis}
Amina 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-benzilcarbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero)) o 1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-2-feniletanona	AMD-11 ^{cis}
Amina (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4 (Cis-diastereoisómero) o (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	AMD-12 ^{cis}

Y sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, de manera más específica, las bases libres, clorhidratos, citratos o hemicitratos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención como productos farmacéuticos.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento del dolor neuropático y/o crónico, en donde,

de preferencia, el uso se realiza dos veces al día, una vez al día o menos, de preferencia, no más de una vez al día.

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento del dolor crónico. De preferencia, el dolor crónico se selecciona a partir del grupo formado por el dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor tumoral y el dolor neuropático. El dolor neuropático puede ser de origen mononeuropático/neurálgico o polineuropático.

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

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento del dolor como resultado de la neuralgia postherpética.

Los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el tratamiento del dolor neuropático, de preferencia, del dolor mononeuropático/neurálgico o dolor polineuropático.

De preferencia, el dolor es dolor periférico polineuropático o dolor central polineuropático.

De preferencia, la polineuropatía corresponde de manera más específica, al dolor polineuropático agudo (hasta cuatro semanas), subagudo (de cuatro a ocho semanas) o crónico (más de ocho semanas).

En la polineuropatía, el sistema motor, sensorial, sensorimotora autonómica o sistema nervioso central está preferiblemente afectada. De preferencia, los síntomas se distribuyen como simétricos o asimétricos. El dolor puede ser leve, moderado, medio fuerte, fuerte o muy fuerte. Como medida se puede usar la escala de dolor neuropático (NPS) (compare con B.S. Galer et al., Neurology 1997, 48, 332-8).

Ejemplos de las causas del dolor neuropático periférico son la polineuropatía diabética, neuralgia postherpética, radiculopatía, neuralgia postraumática, por medio de sustancias químicas, por ejemplo, por medio de polineuropatía inducida por quimioterapia, dolores fantasma en extremidades, síndrome regional complejo, polineuropatía sensorial inducida por VIH y polineuropatía alcohólica. Ejemplos de las causas del dolor polineuropático central son la mielopatía compresiva, como consecuencia de la estenosis de canal estrecho, dolor espinal postraumático, dolor de apoplejía, mielopatía postisquémica, mielopatía inducida por irradiación, por medio de mielopatía inducida por esclerosis múltiple y mielopatía inducida por VIH.

En una modalidad, preferida, la neuropatía causante del dolor neuropático y asociada con una enfermedad se selecciona a partir del grupo formado por la diabetes mellitus, vasculitis, uremia, hipotiroidismo, abuso de alcohol, neuralgia

postherpética, neuropatía idiopática, neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, neuropatía motora multifocal, polineuropatía hereditaria, síndrome de Guillain-Barré, intoxicación [por ejemplo, por medio de alcohol, metales pesados {de manera más específica, Pb, Hg, As}, hidrocarburos, como consecuencia de una quimioterapia con citostáticos], porfiria, enfermedades infecciosas, enfermedades de cáncer [por ejemplo, mieloma, amiloide, leucemia, linfoma], anemia perniciosa, deficiencia de vitamina E, enfermedad de Refsum, síndrome de Bassen-Kornzweig, enfermedad de Fabry, vasculitis y amiloidosis. La polineuropatía diabética y la neuralgia postherpética tiende a ser más específica, de preferencia. En el caso de la enfermedad infecciosa, esta se selecciona, de preferencia, a partir del grupo formado por la mononucleosis, ehrlichiosis, tifus, difteria, lepra, VIH, sífilis y borreliosis.

De preferencia, el dolor polineuropático se trata de un dolor que tiene como causa una polineuropatía en el sentido de ICD-10 (clasificación estadística internacional de la enfermedad y problemas de salud respectivos, emisión de WHO, de preferencia, Stand 2008).

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento de la ansiedad, estrés y síntomas ligados al estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos de aprendizaje y de memoria (como nootrópico), manifestaciones de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, pérdida de la audición, falta de motilidad intestinal, problemas de ingestión, anorexia, obesidad, trastornos del aparato locomotor, diarrea, desnutrición, incontinencia urinaria, de manera más específica, relajación muscular, anticonvulsivos o anestésico, de manera más específica, para la administración conjunta de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, ansiólisis, para la modulación de la actividad del movimiento, la modulación de la liberación del neurotransmisor y el tratamiento ligado a enfermedades neurodegenerativas, para el tratamiento de los síntomas de abstinencia y/o a la reducción del potencial adictivo de opioides.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento, de manera más específica, en las indicaciones mencionadas anteriormente, de un mamífero no humano o persona, el o la cual necesita un tratamiento para dolores crónicos, de preferencia, el dolor neuropático, más preferentemente el dolor en la polineuropatía diabética o neuralgia postherpética, por medio de la preparación de una dosis terapéutica individual diaria necesaria de un compuesto conforme a la

invención, o una formulación según la invención, en donde, de preferencia, no se logra en forma simultánea una supresión significativa de la sensación del dolor nociceptor agudo ni tampoco la formación de efectos secundarios significativos típicos de los opioides, esencialmente, depresión respiratoria, ni estreñimiento, ni retención urinaria, ni náuseas o vómitos, ni hipotensión o bradicardia, ni adicción o dependencia, ni efecto euforizante, ni depresión, ni sedación o mareos.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento, de manera más específica, en las indicaciones mencionadas anteriormente, un mamífero no humano o persona, el o la cual necesita un tratamiento para dolores crónicos, de preferencia, el dolor neuropático, mejor aún, el dolor en la polineuropatía diabética o neuralgia postherpética, por medio de la preparación de una dosis diaria X de un compuesto de acuerdo con la invención o una formulación según la invención, en donde, de preferencia, no se logra en forma simultánea una supresión significativa de la sensación del dolor nociceptor agudo ni tampoco la formación de efectos secundarios significativos típicos de los opioides, esencialmente, depresión respiratoria, ni estreñimiento, ni retención urinaria, ni náuseas o vómitos, ni hipotensión o bradicardia, ni adicción o dependencia, ni efecto euforizante, ni depresión, ni sedación o mareos; en donde, la dosis diaria X se selecciona a partir del grupo formado por 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg.

Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos conforme a la invención con afinidad al receptor μ -opioide y al receptor ORL-1, los cuales

- son significativamente efectivos en el tratamiento del dolor neuropático, de preferencia, en ratas, mejor aún, como tratamiento de dolor neuropático en el modelo según Chung, y se caracterizan por una dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , y
- no tienen esencialmente un efecto significativo en el tratamiento del dolor agudo, de preferencia, en ratas, más preferiblemente en la prueba de *Tail-Flick*, en una dosis la cual es mayor que ED_{50}^n por un factor de 5,

Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención, cuando se administran en dosis ED_{50}^n media-máxima efectiva, que se define en relación con la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, e incluso en una dosis que es más alta que ED_{50}^n por un factor de 5, exhiben - en todo caso - cómo máximo

una acción antinociceptiva insignificante en el caso de dolor agudo, preferentemente en la rata, más preferiblemente en el ensayo *tail-flick*.

En una modalidad preferida, se trata del dolor neuropático en relación con el dolor mononeuropático o neurálgico, de preferencia, en relación al dolor a consecuencia de una neuralgia postherpética. En otra modalidad, de preferencia, se trata del dolor en torno al dolor polineuropático, de preferencia, en torno al dolor en la polineuropatía diabética.

De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención no son en esencia, significativamente efectivos en el tratamiento del dolor agudo, de manera más específica, el dolor nociceptivo, incluso en una dosis mayor que la dosis ED_{50}^n media-máxima efectiva por un factor de 10, 20, 30, 40 ó 50, más preferentemente un factor de 75, 100, 125, 150 ó 175, más preferentemente aún, por un factor de 200, 300, 400 ó 500, y de máxima preferencia, con un factor de 600, 700, 800 ó 900 y en particular un factor de 1000.

La dosis ED_{50}^n efectiva media-máxima es conocida por el experto. De preferencia, esta se define como aquella dosis con la que se alcanza el 50% del efecto terapéutico máximo en cuanto al tratamiento del dolor neuropático. En forma análoga, la dosis ED_{50}^a efectiva media-máxima se puede definir como aquella dosis, con la que se alcanza el 50% del efecto terapéutico máximo en cuanto al tratamiento del dolor agudo. Naturalmente, los compuestos de acuerdo con la invención se definen sobre ED_{50}^n , no sobre ED_{50}^a .

Los métodos apropiados para la investigación de la eficacia de una sustancia activa en el tratamiento del dolor neuropático y el descubrimiento de la dosis ED_{50}^n efectiva media-máxima en el tratamiento del dolor neuropático son conocidos por el especialista. Asimismo, lo anterior es válido para la investigación de la eficacia de una sustancia activa contra el dolor agudo.

A modo de ejemplo, la determinación se puede efectuar en un modelo animal (por ejemplo, ratas o ratas), en donde

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

De preferencia, la determinación se realiza en modelo animal, con respecto a la eficacia contra el dolor neuropático como a la eficacia contra el dolor mononeuropático en ratas con el modelo según Chung, y en cuanto a la eficacia contra el dolor agudo en ratas según la prueba de *Tail-Flick*, de preferencia, como se ha descrito en sección experimental para cada caso.

De este modo, los compuestos de acuerdo con la invención presentan, de preferencia, una afinidad con el receptor μ -opioide y el receptor ORL-1, los cuales en los ratas

- son significativamente efectivos en el tratamiento de dolor mononeuropático en el modelo según Chung y están caracterizados por una dosis ED_{50}^n efectiva media-máxima, y
- no son significativamente efectivos en el tratamiento del dolor agudo en la prueba *Tail-Flick* en una dosis, la cual es mayor que ED_{50}^n por un factor 5,.

La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo se realiza, de preferencia, por medio de análisis de varianza con mediciones repetidas (ANOVA); y un análisis *post hoc* según Bonferroni, se describe, de preferencia como se describe en la sección experimental. Con ello se establece un nivel de significancia de $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$.

Básicamente, la determinación comparativa de una eficacia analgésica contra el dolor neuropático y agudo, también se puede realizar en el dolor nociceptivo en personas, sin embargo es menos preferido por consideraciones éticas. La investigación de la eficacia contra el dolor neuropático en pacientes que padecen de un dolor neuropático, se puede realizar según Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. (2007). Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*. 129(3): 256-9. La investigación de la eficacia contra el dolor agudo se puede realizarse según Posner J, Telekes A, Crowley D, Phillipson R, Peck AW. (1985). Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers. *Pain*. 23(1):73-82.

De manera sorprendente, se descubrió que los compuestos de acuerdo con la invención muestran un muy buen perfil de efectos secundarios convenientes en comparación con los opioides comunes del nivel 3. Es así como, en la administración de la dosis terapéuticamente eficaz, en particular, en la necesaria para el tratamiento del dolor neuropático, no se observó ningún o casi ningún

efecto secundario pronunciado típico de opioides, por ejemplo, depresión respiratoria, estreñimiento, retención urinaria, náuseas, vómitos, hipotensión, bradicardia, adicción, dependencia, efecto euforizante, depresión, sedación y mareos. Hasta entonces, una marcada ocurrencia reducida de efectos secundarios típicos de opioides como depresión respiratoria, estreñimiento, hipotensión, bradicardia, trastorno de la capacidad de coordinación motora (como medida para los efectos secundarios del sistema nervioso central), dependencia física y mental han sido vistos en el modelo experimental con animales.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención en la administración de la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , la cual está definida en cuanto a la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, y, de preferencia incluso en una dosis mayor a ED_{50}^n por un factor de 5, no mostraron depresión respiratoria como efecto secundario, de preferencia, en ratas, mejor aún, en el modelo de gasometría sanguínea. De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención no generan depresión respiratoria significativa como efecto secundario incluso en una dosis mayor que la dosis efectiva ED_{50}^n media-máxima por un factor 10, 20, 30, 40 ó 50, mejor aún, por un factor 75, 100, 125, 150 ó 175, mucho mejor aún por un factor 200.

Para el experto en el arte, los métodos apropiados para la investigación de la depresión respiratoria inducida por una sustancia activa son conocidos. De preferencia, la investigación se realiza en un modelo de gasometría sanguínea en los ratas como modificación de la presión parcial arterial de O_2 y CO_2 . La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente, se lleva a cabo, de preferencia, por medio de análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis *post hoc* según Dunnett, de preferencia, como se describe en la sección experimental. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fija en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=6$. Para obtener más detalles de este modelo en animales, también se hace referencia a la sección experimental.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención en la administración de la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , la cual se define según la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, y, de preferencia en una dosis, la cual es mayor a ED_{50}^n en un factor de 5, no mostraron estreñimiento considerable como efecto secundario, de preferencia, en ratas, mejor aún, en la Prueba de Paso de Carbono. De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención no muestran estreñimiento considerable como efecto secundario incluso en una dosis que es mayor que la dosis media-máxima efectiva ED_{50}^n por un

factor de 10, 20, 30, 40 ó 50, mejor aún, en relación por un factor de 75, 100, 125, 150 ó 175, mucho mejor aún, por un factor de 200, 300, 400 ó 500, de máxima preferencia, por un factor 600.

Los métodos apropiados para la investigación del estreñimiento inducido por una sustancia activa son conocidos para el experto en el arte. De preferencia, la investigación se realiza en un modelo del Paso de Carbono en ratas como modificación de la velocidad del tránsito gastrointestinal. La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente, se lleva a cabo, de preferencia, por medio de análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis según Dunnett, de preferencia, como se describe en la sección experimental. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fija en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$. Para obtener más detalles de este modelo en animales, también se hace referencia a la sección experimental.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención en la administración de la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , la cual se define en cuanto a la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, y, de preferencia en una dosis, que es mayor que ED_{50}^n por un factor de 5, no presentan hipotensión considerable como efecto secundario, de preferencia, en conejos despiertos, mejor aún, en el modelo circulatorio en conejos despiertos por telemetría. De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención no muestran una hipotensión considerable como efecto secundario en una dosis, que es mayor que la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n por un factor de 10, 20, 30, 40 ó 50, mejor aún por un factor de 75, 100, 125, 150 ó 175, mucho mejor aún, por un factor de 200.

Los métodos apropiados para la investigación de la hipotensión inducida por una sustancia activa son conocidos para el experto en el arte. De preferencia, la investigación se realiza en el modelo circulatorio en conejos despiertos por telemetría como modificación de la presión sanguínea arterial (valor sistólico, diastólico y medio). La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente, se llevó a cabo, de preferencia, por medio de análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis *post hoc* según Dunnett, de preferencia, como se describe en la sección experimental. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fija en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=6$. Para obtener más detalles de este modelo en animales, también se hace referencia a la sección experimental.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención en la administración de la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , la cual se define en cuanto a la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, y, de preferencia en una dosis, que es mayor que ED_{50}^n por un factor de 5, no presentan bradicardia significativa como efecto secundario, de preferencia, en conejos despiertos, mejor aún, en el modelo circulatorio en conejos despiertos por telemetría. De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención no presentan bradicardia como efecto secundario en una dosis mayor que la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , por un factor de 10, 20, 30, 40 ó 50, mejor aún, por un factor de 75, 100, 125, 150 ó 175, mucho mejor aún, por un factor de 200.

Los métodos apropiados para la investigación de bradicardia inducida por una sustancia activa son conocidos para el experto en el arte. De preferencia, la investigación se realiza en un modelo de circuito en conejos despiertos por telemetría como modificación de la frecuencia cardíaca. La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente, se llevó a cabo, de preferencia, por medio de análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis *post hoc* según Dunnett, de preferencia, como se describe en la sección experimental. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fija en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=6$. Para obtener más detalles de este modelo en animales, también se hace referencia a la sección experimental.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención en la administración de la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , la cual se define en cuanto a la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, y, de preferencia en una dosis, que es mayor que ED_{50}^n por un factor de 5, no presentan un trastorno significativo de la capacidad de coordinación motora (como medida para efectos secundarios del sistema nervioso central) como efecto secundario, de preferencia, en los ratas, mejor aún, en la Prueba de RotaRod. De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención no presentan un trastorno significativo de la capacidad de coordinación motora (como medida para efectos secundarios del sistema nervioso central) como efecto secundario, en una dosis mayor que la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , por un factor de 10, 20, 30, 40 ó 50, mejor aún, por un factor de 75, 100, 125, 150 ó 175, mucho mejor aún, por un factor de 200, 300, 400 ó 500, de máxima preferencia, por un factor de 600, 700, 800 ó 900, y de manera más específica, por un factor de 1000.

Los métodos apropiados para la investigación del trastorno de la capacidad de coordinación motora inducido por una sustancia activa son conocidos para el

experto en el arte. De preferencia, la investigación se realiza en un modelo de RotaRod, en ratas, (en forma análoga a Kuribara H., Higuchi Y., Tadokoro S. (1977), Effects of central depressants on Rota-Rod and traction performance in mice. Japan. J. Pharmacol. 27, 117-126.) como modificación de la capacidad para hacer funcionar una varilla giratoria. La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente, se llevó a cabo, de preferencia, por medio de análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis *post hoc* según Dunnett, de preferencia, como se describe en la sección experimental. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fija en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$. Para obtener más detalles de este modelo en animales, también se hace referencia a la sección experimental.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención en la administración de la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , la cual se define en cuanto a la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, y, de preferencia en una dosis, que es mayor que ED_{50}^n por un factor de 5, no presenta una dependencia corporal considerable, de manera más específica, síntomas de abstinencia como efecto secundario, de preferencia, en las ratas, mejor aún, en la Prueba de salto. De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención no presentan una dependencia corporal, de manera más específica, síntomas de abstinencia como efecto secundario en una dosis mayor que la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n por un factor de 10, 20, 30, 40 ó 50, mejor aún, por un factor de 75, 100, 125, 150 ó 175, mucho mejor aún, por un factor de 200, 300, 400 ó 500, de máxima preferencia, por un factor de 600, 700, 800 ó 900, y de manera más específica, por un factor de 1000.

Los métodos apropiados para la investigación de la dependencia corporal inducida por una sustancia activa son conocidos para el experto en el arte. De preferencia, la investigación se realiza en el estudio de salto en las ratas (en forma análoga a Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971) como abstinencia inducida por Nalxon. La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente, se llevó a cabo, de preferencia, por medio de la Prueba Exacta de Fisher para el parámetro "Cifra de Animales con Síntomas de Abstinencia", como también, por medio de la Prueba de Kruskal-Wallis para el parámetro de "frecuencia de saltos", de preferencia, como se describe en la sección experimental. Al respecto, el nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=12$. Para obtener más

detalles de este modelo en animales, también se hace referencia a la sección experimental.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención en la administración de la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , la cual se define en cuanto a la eficacia del compuesto contra el dolor neuropático, y, de preferencia en una dosis, que es mayor que ED_{50}^n por un factor de 5, no presentan una dependencia, de manera más específica, una dependencia mental significativa como efecto secundario, de preferencia, en ratas, mejor aún, por medio de la preferencia de sitios acondicionados. De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención por sí sola no presentan una dependencia, de manera más específica, una adicción mental significativa como efecto secundario en una dosis mayor que la dosis efectiva media-máxima ED_{50}^n , por un factor de 10, 20, 30, 40 ó 50, mejor aún, por un factor de 75, 100, 125, 150 ó 175, mucho mejor aún, por un factor de 200, 300, 400 ó 500, de máxima preferencia, por un factor de 600, 700, 800 ó 900, y de manera más específica, por un factor de 1000.,.

Los métodos apropiados para la investigación de la dependencia, de manera más específica, una adicción mental inducida por una sustancia activa son conocidos para el experto en el arte. De preferencia, la investigación se realiza por medio de la preferencia de sitios acondicionados en ratas, de preferencia, como se describe en Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F. (2002) Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol. *Neuroscience Letters* 329, 25-28. La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas en la preferencia de los animales por la sustancia activa, de manera más específica, el vehículo, se llevó a cabo, de preferencia, por medio de la Prueba t pareada. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fija en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=8$. Para obtener más detalles de este modelo en animales, se hace referencia a la descripción de métodos en Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F. (2002) *Neuroscience Letters* 329, 25-28.

Los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el tratamiento del dolor crónico, de preferencia, el dolor neuropático, mejor aún, contra el dolor mononeuropático/ neurálgico o polineuropático, mucho mejor aún, contra el dolor de la neuralgia postherpética o en la polineuropatía diabética.

Para el experto resultan conocidas las definiciones de las diversas formas del dolor crónico. En este resumen, se puede hacer referencia, a modo de ejemplo, a Merskey H., Bogduk N. *Classification of chronic pain*. Seattle: IASP Press 1994, Bennett G.J., *Anesth Analg.* 2003, 97, 619-20, como también a Backonja M.M., *Anesth Analg.* 2003, 97, 785-90.

Para propósitos descriptivos, el dolor crónico se define, de preferencia, como síntomas de dolor que permanecen por un largo periodo de tiempo (por lo general, menos de 3, 4, 5 ó 6 meses), el cual, se retiene durante el tiempo de recuperación normal. De preferencia, el dolor neuropático se define como dolor o fenómeno sensorial, el cual es causado por una lesión, enfermedad o disfunción del sistema nervioso central o periférico. Para propósitos descriptivos, el dolor agudo se define, de preferencia, como una experiencia sensorial e intuitiva desagradable, la cual se acompaña de un daño agudo o potencial de los tejidos, o bien, se describen en la forma de dichas lesiones (vea: Definición de la International Association for the Study of Pain® (IASP)).

Los compuestos de acuerdo con la invención constituyen, de preferencia un valor K_i en el receptor μ -opioide de preferencia no mayor a 1000 nM, mejor aún, no mayor a 500 nM, mucho mejor aún, 100 nM, de mayor preferencia, máximo de 50 nM y de manera más específica, máximo 25 nM.

Los métodos para la determinación de los valores K_i en el receptor μ -opioide son conocidos para el experto en el arte. De preferencia, la determinación se realiza en un depósito homogéneo en una placa Mikrotiter. En este caso, las diluciones seriadas preferidas de sustancias respectivas para prueba se incuban con una preparación de membrana receptora (15-40 μ g proteína para 250 μ l de depósito de incubación) de células CHO-K1, las cuales expresan el receptor opiáceo μ (preparación de membrana receptora RB-HOM de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del aglutinante radioactivo [3 H]-Naloxon (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y también de 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μ l durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como amortiguador de incubación se utiliza, de preferencia, un suplemento de 50 mmol/l Tris-HCl con 0,05 % en peso de azida de sodio y con 0,06 % en peso de albúmina de suero bovino. Para la determinación de la unión no específica se agrega, de preferencia, 25 μ mol/l de Naloxon. Luego de terminado el tiempo de incubación de 90 minutos, las placas Mikrotiter se centrifugan, de preferencia, durante 20 minutos a 1000 g y se mide la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). El desplazamiento porcentual del ligando radioactivo desde de su unión con el receptor humano μ -opioide, de preferencia, a una concentración de la sustancia de prueba de 1 μ mol/l se determina e indica como inhibición porcentual (% inhibición) de la unión específica.

Sobre la base del porcentaje de desplazamiento por diferentes concentraciones de los compuestos a ser probados, es posible calcular las

concentraciones inhibitorias C_{50} , cuyo efecto 50% de desplazamiento del ligando radiactivo. Los valores K_i para las sustancias probadas pueden ser calculados por medio de la conversión de la ecuación de Cheng-Prusoff.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor K_i en el receptor ORL1 preferente de no más de 500 nM, mejor aún, máximo de 100 nM, de mayor preferencia, máximo de 50 nM y de manera más específica, máximo de 10 nM.

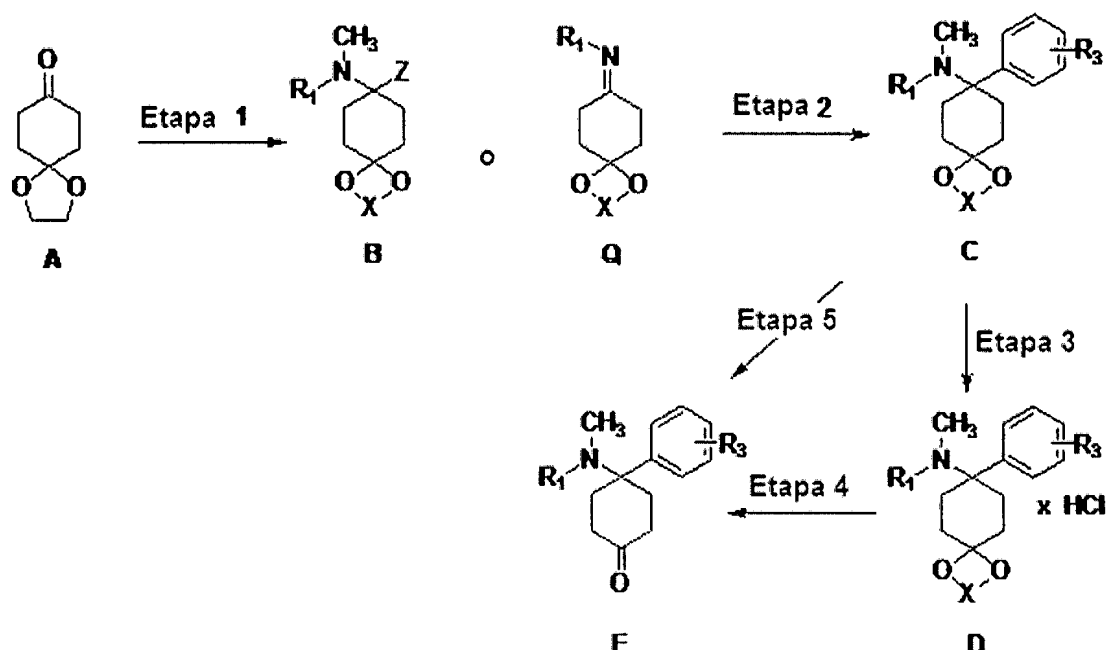
10 Los métodos para la determinación de los valores K_i en el receptor ORL1 son conocidos para el experto en el arte. De preferencia, la determinación se realiza en un ensayo de unión de receptor con ^3H -nociceptin/Orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de prueba se lleva a cabo, de preferencia, de acuerdo con Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) de los métodos presentados. La concentración de ^3H -nociceptin/Orfanina FQ, de preferencia, asciende en estos ensayos a 0,5 nM. Los
15 ensayos de unión se realizarán, de preferencia, con cada 20 μg de proteína de membrana, cada 200 μl del depósito en 50 mM de Hepes, pH 7,4, 10 mM de MgCl_2 y 1 mM de EDTA. De preferencia, la unión con el receptor ORL1 se determinará con el uso en cada caso de 1 mg de WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), por medio de la incubación de una hora del depósito a temperatura
20 ambiente y la medición final en el contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia).

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la elaboración de los compuestos de acuerdo con la invención. El procedimiento apropiado para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención son básicamente conocidos por el experto en el arte.

25

A continuación, se describirán las rutas de síntesis de preferencia:

Síntesis del componente de cetona E:



Etapa 1 (Vía B)

Las estructuras de la fórmula B se generan por medio de la reacción de cetonas A con aminas y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H adecuados son, por ejemplo, cianuro de hidrógeno, 1,2,3-Triazol, benzotriazol o pirazol. Un modo de especial preferencia para los compuestos de la estructura B es la transformación de cetonas con cianuros metálicos y la respectiva amina en presencia de ácido, de preferencia, en un alcohol, a temperaturas de - 40 hasta 60 °C, de preferencia, a temperatura ambiente con cianuros álcali metálicos en metanol. Otra forma de especial preferencia para los compuestos de la estructura B es la transformación de cetonas con 1,2,3-Triazol y la amina respectiva en presencia de condiciones de extracción de agua, de preferencia, bajo el uso de un separador de agua a temperatura elevada a temperatura elevada en un solvente inerte o con el uso de tamiz molecular u otro medio de secado. De manera similar, se introducen las estructuras análogas B con benzotriazol- o pirazol- en vez de grupos triazol.

Etapa 1 (Vía Q)

A partir de la cetona A se produce la elaboración de iminas de la fórmula general Q en el estado del arte en general.

Etapa 2 (vía B)

En general, los acetales C se pueden obtener por medio de sustitución de los grupos de partida Z apropiados en las estructuras de la fórmula B. Los grupos de partida apropiados son, de preferencia, grupos ciano; grupos 1,2,3-Triazol-1-il. Otros grupos de partida apropiados son los grupos 1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-il y los grupos pirazol-1-il (Katritzky y cols., Synthesis 1989, 66-69). Una forma de especial preferencia para los compuestos de la estructura C es la transformación

de aminonitrilos B ($Z = \text{CN}$) con los compuestos organometálicos correspondientes, de preferencia, los compuestos Grignard, de preferencia, en éteres, de preferencia, a temperatura ambiente. Los compuestos organometálicos se pueden obtener en el comercio, o bien, se pueden elaborar según el estado del arte en general. Otra

5 forma de especial preferencia para los compuestos de la estructura C es la transformación de aminotriazoles B ($Z = \text{Triazol}$) con los compuestos organometálicos correspondientes, de preferencia, los compuestos Grignard, de preferencia, en éteres, de preferencia, a temperatura ambiente. Los compuestos organometálicos se pueden obtener en el comercio, o bien, se pueden elaborar

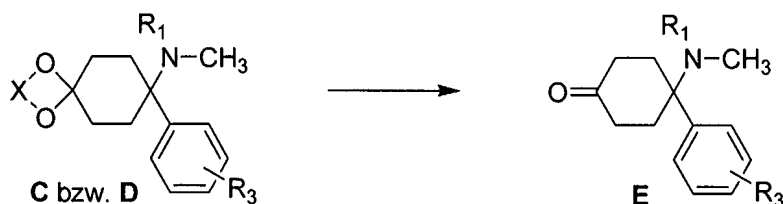
10 según el estado del arte en general.

Etapa 2 (vía Q)

Los aminoacetales C con máximo un sustituyente en el átomo de nitrógeno se pueden obtener según el procedimiento especialmente conocido por el

15 especialista mediante la adición de nucleófilos de carbono en la imina Q, de preferencia, los compuestos organometálicos en un solvente inerte, de especial preferencia, con reactivos Grignard o compuestos organolíticos, de preferencia, en éteres, de preferencia, a temperaturas de 100 hasta temperatura ambiente.

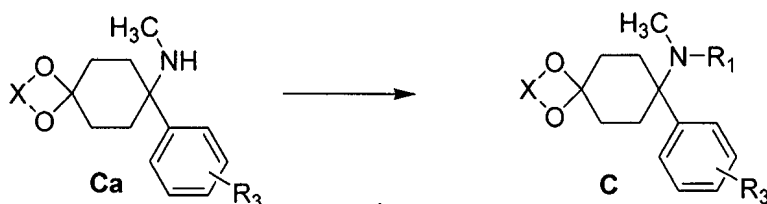
20 Etapa 4/5:



Los compuestos de la fórmula E se pueden liberar a partir de los acetales C respectivos, o bien, a partir de sus sales D, según el estado del arte conocido por medio de desprotección a través de ácidos. Al respecto, X se selecciona a partir

25 del grupo alquilo, alquilo/alquilideno/alquilideno sustituido por arilo o por alquilo (saturado/ no saturado)

Elaboración de C ($R_1 \neq -\text{H}$) a partir de Ca ($R_1 = -\text{H}$)



Los aminoacetales Ca con máximo un sustituyente en el átomo de nitrógeno se pueden transformar según el procedimiento principalmente conocido por el especialista, por ejemplo, por medio de aminación reductiva, en los aminoacetales C con uno o dos sustituyentes en el nitrógeno.

5

Ruta del aminonitrilo, ruta de imina y ruta de triazol

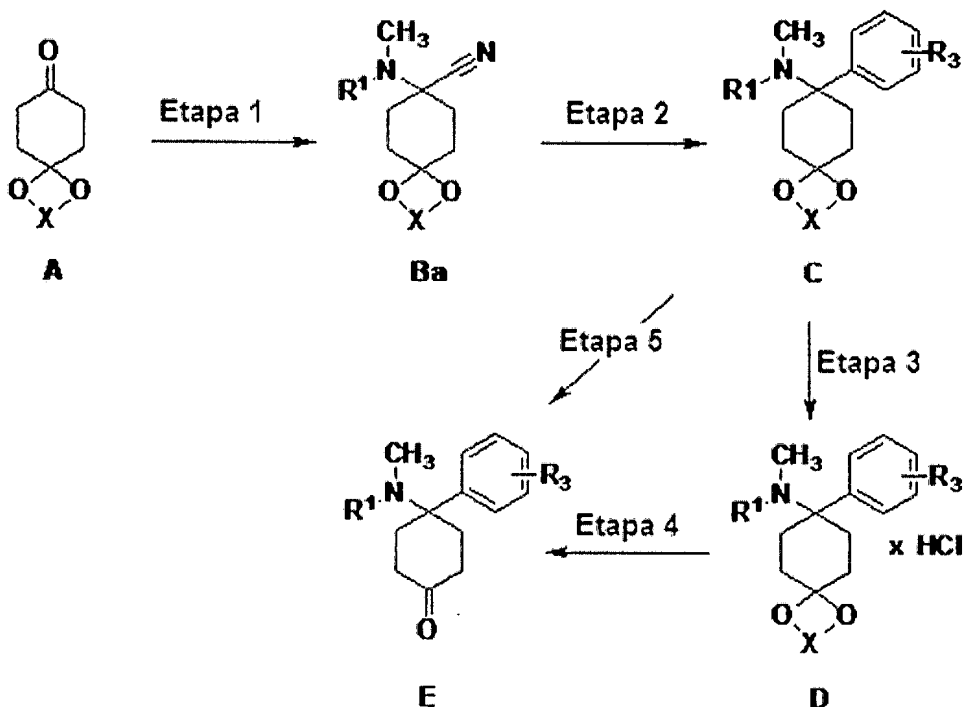
A modo de ejemplo, los intermediarios necesarios E de la cetona se pueden elaborar de acuerdo con las tres diferentes rutas que se indican a continuación: (1) Ruta de aminonitrilo (2) Ruta de imina y (3) Ruta de triazol.

10

(1) Ruta de aminonitrilo:

En la ruta del aminonitrilo, según se describe en el siguiente esquema de síntesis, se sintetizará el aminonitrilo Ba a partir de un precursor de la cetona A, el cual con el uso de un nucleófilo MR3 se transformará en el componente C, de manera más específica, D y posteriormente, en E. Esta vía de síntesis se describe y se usa en WO 2004/043967.

15



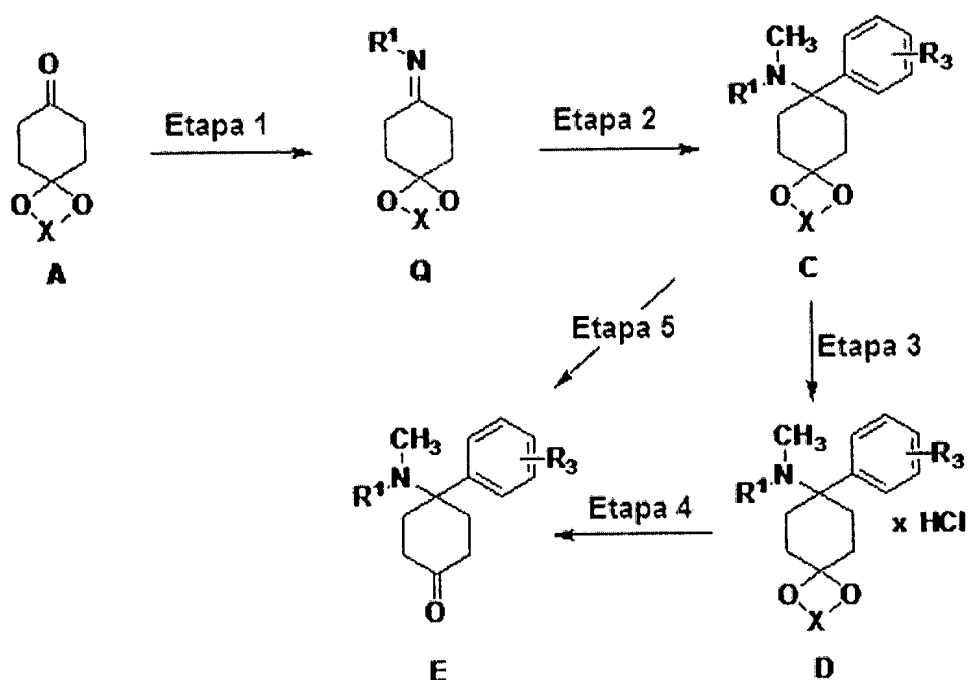
(2) Ruta de imina:

20

En la ruta de la imina, según se describe en el siguiente esquema, se sintetizará la imina Q a partir de un precursor de la cetona A, el cual con el uso de un nucleófilo MR₃ se transformará en el componente C, de manera más específica, D y posteriormente, en E. Los componentes Q de imina necesarios se pueden elaborar según métodos conocidos para el experto en el arte (Layer, Chem. Rev., 1963, 8, 489-510). Para la adición de la especie organometálica MR₃ en la imina Q se hará uso del procedimiento conocido en la literatura (por ejemplo, Maddox et al., J. Med. Chem., 1965, 8, 230-235. Kudzma et al., J. Med. Chem.,

25

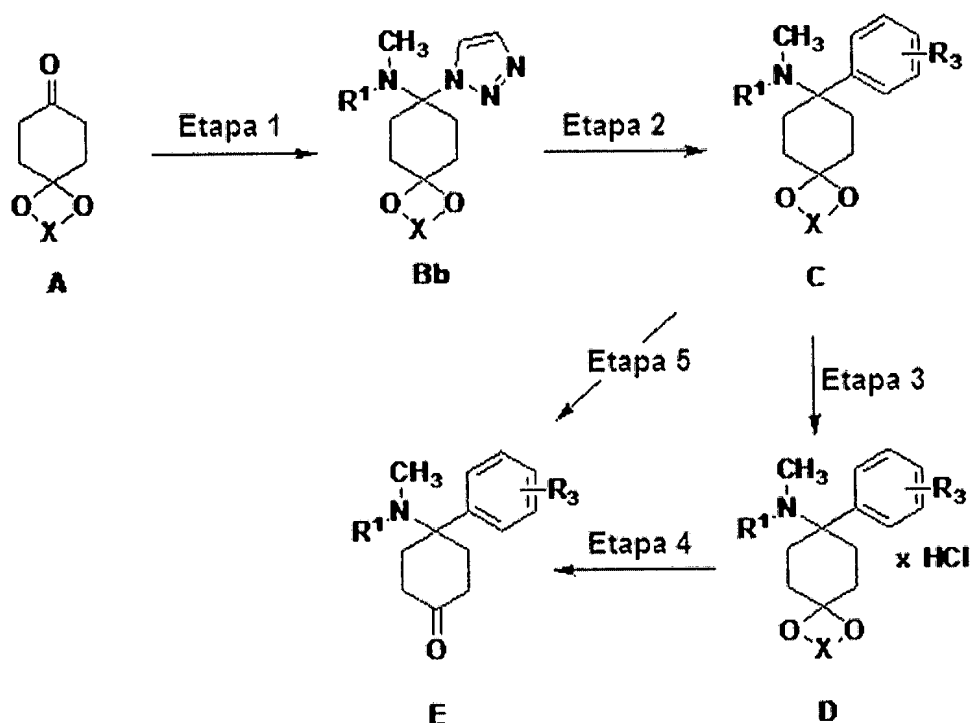
1989, 32, 2534-2542.). Las etapas 3, 4 y 5 se realizan en forma análoga a la ruta del aminonitrilo.



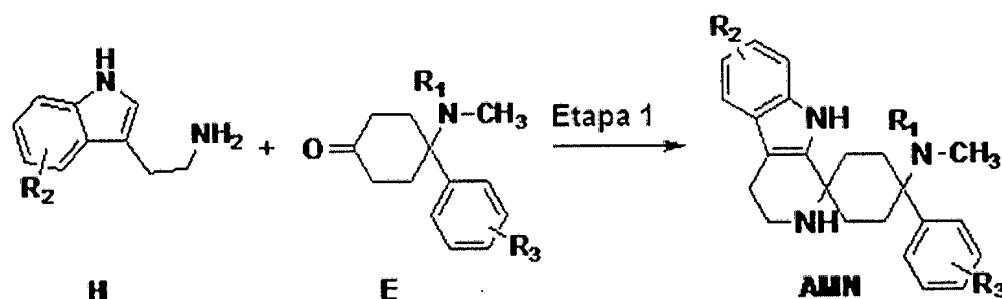
5 (3) Ruta de triazol:

En la ruta del triazol, según se describe en el siguiente esquema, se sintetizará el triazol Bb a partir de un precursor de la cetona A, el cual con el uso de un nucleófilo MR₃ se transformará en el componente C, de manera más específica, D y posteriormente, en E. Las condiciones se pueden extraer de las

10 diversas citas disponibles: (a) Katritzky et al. Synthesis, 1992, 1295-1298. (b) Prashad, et al., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 5455-5458.



Síntesis de la espiroamina (AMN)



Triptamina de tipo H se puede conducir a reacciones de tipo de reacción Pictet-Spengler, con cetonas E, con la adición de al menos un reactivo
 5 proveniente del grupo de ácidos, ácido anhídrico, éster, sales débiles de reacción ácida o ácidos de Lewis bajo la formación de productos de la fórmula AMN para la reacción.

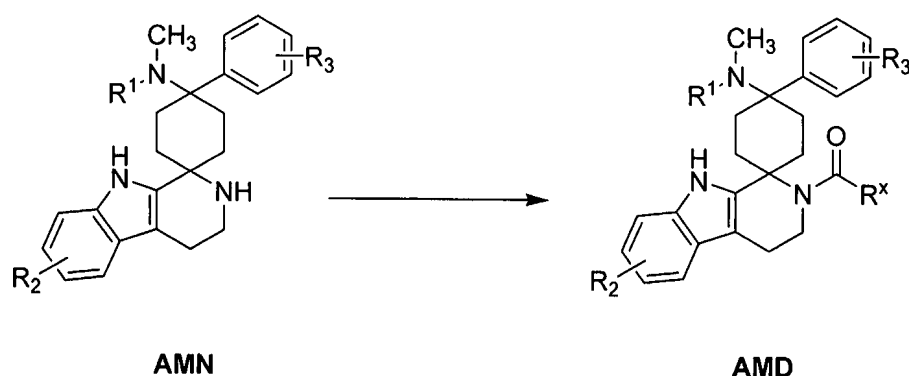
De preferencia, al menos un reactivo proviene del grupo de ácido carbónico, ácido fosfórico o ácido sulfónico o sus sales respectivas de anhídridos; el ácido
 10 carbónico trialquilsililéster, las sales reactivas ácidas, los ácidos minerales o ácidos de Lewis se seleccionan a partir del grupo formado por trifluor de boro, indio(III)cloruro, tetracloruro de titanio, aluminio(III)cloruro, o bajo la adición de al menos una sal de metal intermedio, de preferencia, bajo la adición de al menos un Triflats de metal intermedio (trifluorosulfonato de metano de metal intermedio), de
 15 especial preferencia, bajo la adición de al menos un trifluorosulfonato de metano de metal intermedio se selecciona a partir del grupo formado por escandio(III)trifluorsulfonato de metano, Ytterbio(III)trifluorsulfonato de metano e indio(III) trifluorsulfonato de metano, opcionalmente bajo la adición de Celita, con reactivos o agentes reactivos de enlazado a la fase sólida, a temperatura elevada o
 20 reducida, con o sin radiación de microondas, opcionalmente en un solvente adecuado o una mezcla de solvente, como por ejemplo, hidrocarburos, con o sin cloro, luego, de preferencia, aromáticos, acetonitrilo; en solvente etérica, de preferencia, en dietiléter o tetrahidrofurano; o bien, en nitrometano, en casos pertinentes, también se aplica en alcoholes o agua. De especial preferencia, se
 25 aplican piridinio-para-toluenosulfonato, fosforpentóxido en presencia de Celita, trifluoro-eterato de boro, ácido acético trifluoro, ácido ortotitan-tetraisopropiléster junto con ácido acético trifluoro, ácido sulfónico trifluorometansulfónico - trimetilsililéster, ácido sulfónico trifluorometan, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, éster
 30 polifosfático, ácido toluenosulfónico p, Gas HCl de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico junto con amortiguador de acetato, tetracloruro de estaño.

Una vez más, de preferencia, las condiciones mencionadas se aplicarán en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de la fórmula general H y E se pueden encontrar disponibles en el comercio, o bien, su elaboración es conocida en el estado del arte, o bien, es deducible del conocimiento público del especialista en el estado del arte. En este caso, las siguientes citas tienen especial relevancia: Jirkovsky et al.,

- 5 J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden et al., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 – 5389; Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ma et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato et al. J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5 – 8.
- 10

Síntesis de la espiroamida (AMD)



Los compuestos de la fórmula general AMN se pueden transformar en ácidos carbónicos en al menos un solvente que, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo formado por diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietiléter, dioxano y tetrahidrofurano, bajo la adición de al menos un reactivo de acoplamiento, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo formado por carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridino (reactivo Mukaiyama), *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), *N,N*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP opcionalmente en presencia de al menos una base inorgánica, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo formado por carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo formado por trietilamina, diisopropiletilamina y piridina y opcionalmente con la adición de 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol a temperaturas de, de preferencia, 25°C hasta 150°C, opcionalmente con radiación de microondas para compuestos de la fórmula general AMD.

Los compuestos de la fórmula general AMN se pueden transformar con anhídridos ácidos y cloruros de ácido carboxílico en al menos un solvente, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo formado por diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietiléter, dioxano y tetrahidrofurano; opcionalmente en presencia de al menos una base inorgánica, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo formado por carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo formado por trietilamina, diisopropiletilamina y piridina y opcionalmente con la adición de 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol a temperaturas de, de preferencia, 25°C hasta 150°C; opcionalmente con radiación de microondas para compuestos de la fórmula general AMD.

Para obtener más detalles para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención, de manera más específica, en cuanto a la síntesis del componente estructural de partida apropiado, también se hace referencia en

WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903 y WO2008/009416. El especialista reconoce que se puede elaborar el componente estructural de partida apropiado para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención en forma similar a los esquemas de síntesis manifestados en estas publicaciones y ejemplos de aplicación.

A modo de ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención actúan en los receptores de ORL1- μ -opioide relevantes en relación con diversas enfermedades, de modo que son adecuadas como sustancia activa (productos farmacéuticos) en una combinación farmacéutica.

Otro objeto de la invención se refiere a una combinación farmacéutica, la cual contiene un vehículo fisiológicamente aceptable y al menos un compuesto conforme a la invención.

De preferencia, la combinación de acuerdo con la invención es

- sólida, líquida o pastosa; y/o
- contiene el compuesto de acuerdo con la invención en una cantidad de 0,001 hasta 99 % en peso, de preferencia, 1,0 hasta 70 % en peso, en relación con el peso total de la combinación.

Opcionalmente la combinación farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener aditivos y/o sustancias auxiliares apropiadas y/o opcionalmente otras sustancias activas.

Ejemplos de para contenedor fisiológicamente aceptable, materiales de adición y/o auxiliares apropiados son materiales de relleno, solvente, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Estos materiales son conocidos para el experto en el arte (vea H.P. Fiedler, Lexikon der coadyuvante für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendoff).

De preferencia, la combinación de acuerdo con la invención del compuesto de acuerdo con la invención contiene una cantidad de 0,001 hasta 99 % en peso, mejor aún, 0,1 hasta 90 % en peso, mucho mejor aún, 0,5 hasta 80 % en peso, de máxima preferencia, 1,0 hasta 70 % en peso y de manera más específica, 2,5 hasta 60 % en peso, en relación con el peso total de la combinación.

De preferencia, la combinación de acuerdo con la invención se elabora para la administración sistémica, tópica o local, de preferencia, para la administración oral.

Otro objeto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica, que contiene una combinación farmacéutica de acuerdo con la invención.

En una modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención se elabora para la administración de dos veces al día, para la administración de una

vez al día o para pocas veces, como la administración de una vez al día, de preferencia, para la administración de no más de una vez al día.

De preferencia, se trata de una administración sistémica, de manera más específica, administración oral.

5 En una modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención contiene el compuesto de acuerdo con la invención en una dosis muy reducida, de modo que esta no tiene un efecto significativo en el tratamiento del dolor agudo. De preferencia, esta dosis se encuentra en un alcance de 1,0 µg hasta 10 mg, en relación con el peso molecular de la base libre.

10 De preferencia, la dosis corresponde a 0,001 mg±50%, 0,002 mg±50%, 0,003 mg±50%, 0,004 mg±50%, 0,005 mg±50%, 0,006 mg±50%, 0,007 mg±50%, 0,008 mg±50%, 0,009 mg±50%, 0,01 mg±50%, 0,02 mg±50%, 0,03 mg±50%, 0,04 mg±50%, 0,05 mg±50%, 0,06 mg±50%, 0,07 mg±50%, 0,08 mg±50%, 0,09 mg±50%, 0,1 mg±50%, 0,15 mg±50%, 0,2 mg±50%, 0,25 mg±50%, 0,3 mg±50%,
15 0,35 mg±50%, 0,4 mg±50%, 0,45 mg±50%, 0,5 mg±50%, 0,55 mg±50%, 0,6 mg±50%, 0,65 mg±50%, 0,7 mg±50%, 0,75 mg±50%, 0,8 mg±50%, 0,85 mg±50%, 0,9 mg±50%, 0,95 mg±50%, 1 mg±50%, 1,5 mg±50%, 2 mg±50%, 2,5 mg±50%, 3 mg±50%, 3,5 mg±50%, 4 mg±50%, 4,5 mg±50%, 5 mg±50%, 5,5 mg±50%, 6 mg±50%, 6,5 mg±50%, 7 mg±50%, 7,5 mg±50%, 8 mg±50%, 8,5 mg±50%, 9 mg±50%, 9,5 mg±50% o 10 mg±50%, en relación con el peso molecular de la base libre.

Mejor aún, la dosis corresponde a 0,001 mg±25%, 0,002 mg±25%, 0,003 mg±25%, 0,004 mg±25%, 0,005 mg±25%, 0,006 mg±25%, 0,007 mg±25%, 0,008 mg±25%, 0,009 mg±25%, 0,01 mg±25%, 0,02 mg±25%, 0,03 mg±25%, 0,04 mg±25%, 0,05 mg±25%, 0,06 mg±25%, 0,07 mg±25%, 0,08 mg±25%, 0,09 mg±25%, 0,1 mg±25%, 0,15 mg±25%, 0,2 mg±25%, 0,25 mg±25%, 0,3 mg±25%, 0,35 mg±25%, 0,4 mg±25%, 0,45 mg±25%, 0,5 mg±25%, 0,55 mg±25%, 0,6 mg±25%, 0,65 mg±25%, 0,7 mg±25%, 0,75 mg±25%, 0,8 mg±25%, 0,85 mg±25%, 0,9 mg±25%, 0,95 mg±25%, 1 mg±25%, 1,5 mg±25%, 2 mg±25%, 2,5 mg±25%, 3 mg±25%, 3,5 mg±25%, 4 mg±25%, 4,5 mg±25%, 5 mg±25%, 5,5 mg±25%, 6 mg±25%, 6,5 mg±25%, 7 mg±25%, 7,5 mg±25%, 8 mg±25%, 8,5 mg±25%, 9 mg±25%, 9,5 mg±25% o 10 mg±25%, en relación con el peso molecular de la base libre.

De especial preferencia, la dosis corresponde a 0,001 mg, 0,002 mg, 0,003 mg, 0,004 mg, 0,005 mg, 0,006 mg, 0,007 mg, 0,008 mg, 0,009 mg, 0,01 mg, 0,02 mg, 0,03 mg, 0,04 mg, 0,05 mg, 0,06 mg, 0,07 mg, 0,08 mg, 0,09 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,3 mg, 0,35 mg, 0,4 mg, 0,45 mg, 0,5 mg, 0,55 mg, 0,6 mg, 0,65 mg, 0,7 mg, 0,75 mg, 0,8 mg, 0,85 mg, 0,9 mg, 0,95 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg,

2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 6 mg, 6,5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg o 10 mg, en relación con el peso molecular de la base libre.

5 En una modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad de $10 \mu\text{g} \pm 90\%$, mejor aún, $10 \mu\text{g} \pm 75\%$, mucho mejor aún, $10 \mu\text{g} \pm 50\%$, de máxima preferencia, $10 \mu\text{g} \pm 25\%$, y de manera más específica, $10 \mu\text{g} \pm 10\%$, en relación con el peso molecular de la base libre.

10 En otra modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención del compuesto conforme a la invención contiene una cantidad de $100 \mu\text{g} \pm 90\%$, mejor aún, $100 \mu\text{g} \pm 75\%$, mucho mejor aún, $100 \mu\text{g} \pm 50\%$, de máxima preferencia, $100 \mu\text{g} \pm 25\%$, y de manera más específica, $100 \mu\text{g} \pm 10\%$, en relación con el peso molecular de la base libre.

15 En otra modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención contiene un compuesto en una cantidad de $250 \mu\text{g} \pm 90\%$, mejor aún, $250 \mu\text{g} \pm 75\%$, mucho mejor aún, $250 \mu\text{g} \pm 50\%$, de máxima preferencia, $250 \mu\text{g} \pm 25\%$, y de manera más específica, $250 \mu\text{g} \pm 10\%$, en relación con el peso molecular de la base libre.

20 En otra modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención contiene un compuesto en una cantidad de $500 \mu\text{g} \pm 90\%$, mejor aún, $500 \mu\text{g} \pm 75\%$, mucho mejor aún, $500 \mu\text{g} \pm 50\%$, de máxima preferencia, $500 \mu\text{g} \pm 25\%$, y de manera más específica, $500 \mu\text{g} \pm 10\%$, en relación con el peso molecular de la base libre.

25 En otra modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención contiene un compuesto en una cantidad de $750 \mu\text{g} \pm 90\%$, mejor aún, $750 \mu\text{g} \pm 75\%$, mucho mejor aún, $750 \mu\text{g} \pm 50\%$, de máxima preferencia, $750 \mu\text{g} \pm 25\%$, y de manera más específica, $750 \mu\text{g} \pm 10\%$, en relación con el peso molecular de la base libre.

En otra modalidad preferida, la formulación de acuerdo con la invención contiene un compuesto en una cantidad de $1000 \mu\text{g} \pm 90\%$, mejor aún, $1000 \mu\text{g} \pm 75\%$, mucho mejor aún, $1000 \mu\text{g} \pm 50\%$, de máxima preferencia, $1000 \mu\text{g} \pm 25\%$, y de manera más específica, $1000 \mu\text{g} \pm 10\%$, en relación con el peso molecular de la base libre.

30 La formulación de acuerdo con la invención se puede administrar, por ejemplo, como dosis líquida en la forma de solución inyectable, gotas o jugos, o como forma médica semisólida en la forma de granulados, tabletas, pellets, parches, cápsulas, yeso/ yeso pulverizado o aerosoles. La elección del coadyuvante etc., al igual que la cantidad requerida de la misma dependen de si la
35 aplicación de la formulación debe ser oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, en la piel, las mucosas o en los ojos.

Para la aplicación oral son apropiadas las formulaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, para el caso de soluciones de aplicación parenteral, tópica e inhalatoria, suspensiones, preparaciones secas fáciles de reconstruir como también sprays. De acuerdo con los compuestos de la invención en un depósito, en forma soluble o en un yeso, opcionalmente bajo la adición de medios que promueven la penetración a través de la piel, son apropiadas para la administración de preparaciones percutáneas.

Las formulaciones aplicables orales o percutáneas pueden liberar los compuestos de manera retardada de acuerdo con la invención. Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden aplicar en formas parenterales a largo plazo, como los implantes o bombas de implante. Principalmente, las formulaciones conforme a la invención pueden proporcionar otras sustancias activas conocidas para el experto en el arte.

En una modalidad preferida, los compuestos de acuerdo con la invención a partir de la formulación se liberan en forma inmediata (*immediate release*, IR), es decir, de preferencia, se liberan bajo condiciones *in vitro*, según Ph. Eur., después de 20 minutos al menos 80% de las sustancias activas contenidas originalmente.

De manera sorprendente se descubrió que los compuestos de acuerdo con la invención se presentan a través de un inusual periodo prolongado de desintegración ($t_{1/2}$), o duración de acción farmacodinámica, de modo que una administración comparativamente infrecuente es suficiente para obtener una eficacia farmacológica relativamente duradera y a través de ello alcanzar la mitigación del dolor.

Las formulaciones con liberación retardada de los compuestos de acuerdo con la invención no son absolutamente necesarios, ya que con la liberación inmediata (*immediate release*, IR) se obtendrá el efecto duradero debido a la vida media del compuesto. Debido a las propiedades de IR de dichas formulaciones, se presenta la ventaja de que en la eficacia de larga duración se logra una captura más rápida de la sustancia activa y con ello se logra un rápido inicio de la acción farmacológica luego de la primera administración. En consecuencia, las propiedades de las formulaciones IR se unen con las de las formulaciones PR (PR, *prolonged release*, liberación prolongada).

En una modalidad preferida, se trata de una formulación de acuerdo con la invención para una formulación con liberación inmediata de sustancia activa (IR), la cual contiene un compuesto de acuerdo con la invención, de preferencia, de la fórmula general (V) o (VI) como base libre o una sal fisiológicamente aceptable, de preferencia, clorhidrato, citrato o hemicitrato, y es administrada no más de una vez al día, de preferencia, sólo una vez al día, de preferencia, por administración oral.

En este concepto, "liberación inmediata de la sustancia activa" significa que, bajo condiciones *in vitro*, de preferencia según Ph. Eur., después de 20 minutos, se liberan mínimo un 80% de las sustancias activas contenidas originalmente.

La cantidad que se debe administrar a los pacientes varía según el peso del paciente, del tipo de aplicación, la indicación y el grado de gravedad de la enfermedad. Por lo general, se aplican de 0,00005 hasta 50 mg/kg, de preferencia, 0,001 hasta 0,5 mg/kg, mejor aún, 1 hasta 10 µg/kg de al menos un compuesto conforme a la invención.

Para todas las aplicaciones presentadas de las formulaciones según la invención es de especial preferencia, cuando la formulación contienen otra sustancia activa junto a al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

El receptor ORL1 y el receptor µ-opioide están asociados en particular con los eventos de dolor. Los compuestos respectivos conforme a la invención se usarán para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor crónico, de preferencia, del dolor neuropático, mejor aún, del dolor mononeuropático/ neurálgico o polineuropático, mucho mejor aún, del dolor en la neuralgia postherpética o en la polineuropatía diabética.

A continuación la invención se explica mediante ejemplos, pero no deben interpretarse como limitantes de la misma.

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

Síntesis del componente de indol (H)

Componente H-1:

2-(1H-indol-3-il)etanamina (H-1)

Al momento de efectuar la síntesis, esta se encuentra disponible en el comercio a través de Aldrich.

Componente H-2:

2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etanamina (H-2)

Al momento de efectuar la síntesis, esta se encuentra disponible en el comercio a través de Fluorochem.

Síntesis del componente de cetona (E)

Componente E-1:

Dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)amina clorhidrato (D-1)

El aminonitrilo B-1 (21 g, 0,1 mol) disuelto en tetrahidrofurano (210 ml), fue agergado en el trancurso de 15 min, bajo argón y enfriamiento con hielo, a una solución de de cloruro fenilmagnesio 1,82M en tetrahidrofurano (109 ml, 0,198 mol), se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Para la preparación de la
 5 mezcla de la reacción se agregó bajo enfriamiento con hielo una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se extrajo con dietiléter (3 × 100 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (100 ml) y solución saturada de NaCl (100 ml) y se concentró. Se produjo un aceite amarillo (25,2 g). El producto crudo se disolvió en etilmetilcetona (280 ml) y se mezcló bajo enfriamiento con ClSiMe₃
 10 (18,8 ml, 0,15 mol). Después de un tiempo de reacción de 6 h se pudo aislar el clorhidrato D-1 con un rendimiento de 35 % (10,5 g) como sustancia sólida blanca.

4-Dimetilamino-4-fenilciclohexanona (E-1)

El clorhidrato D-1 (10,5 g, 35,2 mmol) se disolvió en 7,5 N de ácido
 15 clorhídrico (36 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. Luego de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con dietiléter (2 × 50 ml). Mientras se enfriaba, la fase acuosa se volvió alcalina por la adición de hidróxido de sodio 5 N, se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y se concentró. La cetona 6 se pudo aislar como sustancia sólida amarilla con un punto de fusión de 104–108
 20 °C con un rendimiento de 97 % (7,4 g).

Componente E-2:

Variante 1:

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

Una solución de 3-fluorofenilmagnesio bromuro 0,5M en tetrahidrofurano (3,
 25 750 ml, 375 mmol) fue agregado durante un periodo de 15 min, bajo argón y enfriamiento con hielo, a una solución de aminonitrilo B-1 (19,8 g, 94 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la preparación de la mezcla de la reacción se agregó bajo enfriamiento
 30 una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y agua (60 ml) y se extrajo con dietiléter (3 × 100 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con agua (50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo como resultado un aceite café (26,5 g), el cual, además del compuesto fenilo 4, también contenía el cetal 2. El producto crudo se disolvió en etilmetilcetona (156 ml) y se mezcló
 35 bajo enfriamiento con ClSiMe₃ (17,8 ml, 141 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6 h se pudo aislar el clorhidrato D-2 como sustancia sólida blanca con un punto de fusión de 275–278 °C y un rendimiento de 55 % (16,3 g).

Variante 2:

Clorhidrato de [8-(3-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-dimetil-amina (D-2)

Una solución de 1-Bromo-3-fluorobenceno (5.00 g, 28,6 mmol) en éterabsoluto (15 mL) se añadió por goteo a una suspensión de magnesio (694 mg, 28,6 mmol) en éter absoluto (10 mL), de modo que el éter llegó a su punto de ebullición. Luego de concluir la adición, se dejó reposar por 10 minutos a temperatura ambiente, luego, el magnesio se disolvió por completo. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño helado y se añadió aminonitrilo B-1 (3,00 g, 14,3 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (30 mL) por goteo a 10 °C. El contenedor se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de la reacción se mezcló bajo enfriamiento con solución de NH₄Cl 20 % (20 mL) y agua (30 mL) y se extrajo con éter (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) y luego con solución saturada de NaCl (50 mL), se dejó secar sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en etilmetilcetona (25 mL), se mezcló bajo enfriamiento con ClSiMe₃ (3,2 mL, 25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 h. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío.

Rendimiento D-2: 2,8 g (62 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,91 (8 H, m); 2,54 (6 H, s); 3,91 (4 H, d); 7,37 (1 H, m); 7,61 (3 H, m).

Variante 1:

4-Dimetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona (E-2)

El clorhidrato D-2 (7,2 g, 22,75 mmol) se disolvió en agua (9,6 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (14 ml, 455 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 4 d. Luego de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con dietiléter (2 x 50 ml), la fase acuosa se volvió alcalina por la adición de hidróxido de sodio 5 N, mientras se enfriaba, con lo cual precipitó el producto. La cetona E-2 se pudo aislar como sustancia sólida amarilla con un punto de fusión de 83–88 °C y un rendimiento de 50 % (6,05 g).

Variante 2:

4-Dimetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona (E-2)

El clorhidrato D-2 (2,80 g, 8,86 mmol) se disolvió en agua (3,7 mL), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (5,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 4 d. Luego de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con éter (2 x 10 mL), la fase acuosa se volvió alcalina por la adición

hidróxido de sodio 5 N en frío, la mezcla de la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna Flash con CHCl₃/MeOH (20:1).

5

Rendimiento E-2: 676 mg (32 %), sustancia sólida incolora

Punto de fusión: 62–67 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,02 (6 H, s); 2,12 (5 H, m); 2,45 (3 H, m); 7,24 (3 H, m); 7,43 (1 H, m).

10

Componente E-3:

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

Se agregó bromuro 4-fluorofenilmagnesio 1M en tetrahidrofurano (3, 125 ml, 125 mmol) a una solución de aminonitrilo B-1 (10,5 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) bajo argón y enfriamiento durante 15 minutos y luego, se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Para la preparación de la mezcla de la reacción, se agregó en frío solución de cloruro de amonio saturada (37 ml) y agua (50 ml) y se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo y se concentró con agua (50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml). Se produjo un aceite de color café (12,55 g), el cual además del compuesto de fenilo C-3, produjo el cetal B-1. El producto crudo se disolvió en etilmetilcetona (75 ml) y se mezcló bajo enfriamiento con ClSiMe₃ (9,5 ml, 75 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6 h se pudo aislar el clorhidrato D-3 como sustancia sólida blanca con un rendimiento de 47 % (7,48 g).

25

4-Dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexanona (E-3)

El clorhidrato D-3 (7,2 g, 22,75 mmol) se disolvió en agua (9,6 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (14 ml, 455 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 4 d. Luego de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con dietiléter (2 x 50 ml), la fase acuosa se alcalinizó en frío con hidróxido de sodio 5N, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se concentró. La cetona E-3 se pudo aislar como sustancia sólida amarilla con un punto de fusión de 128–133 °C y un rendimiento de 76 % (4,05 g).

30

Componente E-4:

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

Se disolvió 2-yodotiofen (1, 22,9 g, 109 mmol) bajo argón en tetrahidrofurano (80 ml) y se mezcló dentro de 30 minutos a 0 °C con cloruro de isopropilmagnesio 2M (2, 35,7 ml, 72 mmol) en tetrahidrofurano. Después de un

tiempo de reacción de 1 h a 3–5 °C, se agregó el aminonitrilo B-1 (10 g, 47,6 mmol), disuelto en tetrahidrofurano (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La preparación de la partida se produjo gracias a la adición de la solución saturada de NH₄Cl (85 ml) y la extracción con dietiléter (3×100 ml). La fase orgánica se extrajo con agua (50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se pudo obtener un aceite de color café oscuro (21,3 g), el cual además del cetil deseado produjo el aminonitrilo B-1 y 2-yodotiofen. El producto crudo se disolvió en etilmetilcetona (140 ml) y se mezcló con ClSiMe₃ (9,1 ml, 71,4 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6 h se aisló el clorhidrato D-4 como compuesto cristalino blanco con un rendimiento de 60 % (8,74 g).

4-Dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexanona (E-4)

El clorhidrato D-4 (8,68 g, 28,6 mmol) se disolvió en 7,5N de ácido clorhídrico (29 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 48 h. Luego de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con dietiléter (2 × 50 ml). La fase acuosa se alcalinizó bajo enfriamiento con 5N de hidróxido de sodio, se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml) y se concentró. La cetona E-4 se obtuvo de ese modo como sustancia sólida amarilla con un punto de fusión de 108–110 °C con un rendimiento de 89 % (5,66 g).

Componente E-5:

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

3-yodotiofen (1, 5 g, 23,8 mmol) se disolvió bajo argón en tetrahidrofurano (18 ml) y se mezcló dentro de 8 minutos a 0 °C con 2M de cloruro de isopropilmagnesio (2, 7,8 ml, 15,5 mmol) en tetrahidrofurano. Después de un tiempo de reacción de 1 h a 3–5 °C, el aminonitrilo B-1 (2,16 g, 10,3 mmol) se extrajo disuelto en tetrahidrofurano (20 ml). Finalmente, se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La preparación de la partida se produjo gracias a la adición de una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y la extracción con dietiléter (3 × 50 ml). La fase orgánica se extrajo con agua (20 ml) y solución saturada de NaCl (20 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite de color amarillo claro (3,95 g). El producto crudo se disolvió en etilmetilcetona (40 ml) y se mezcló con ClSiMe₃ (1,95 ml, 15,5 mmol). Después de un tiempo de reacción de 3 h se pudo aislar el clorhidrato deseado como compuesto cristalino blanco con un rendimiento de 60 % (1,86 g) con un punto de fusión de 250–251 °C.

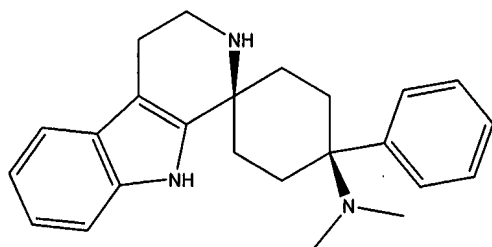
4-(Dimetilamino)-4-(tiofen-3-il)ciclohexanona (E-5)

El clorhidrato D-5 (1,8 g, 5,9 mmol) se disolvió en 7,5N de ácido clorhídrico (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 48 h. Luego de terminada la hidrólisis, la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter (2 × 30 ml), la fase acuosa se alcalinizó bajo enfriamiento con 5N de hidróxido de sodio, se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml) y se concentró. La cetona E-5 se pudo aislar como sustancia sólida amarilla con un punto de fusión de 147–150 °C y un rendimiento de 98 % (1,27 g).

Síntesis del componente de la espiroamina (AMN^{cis} / AMN^{trans})

10 Ejemplo de AMN-1^{cis}:

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



15 *Observación:* Según esta determinación se obtuvo principalmente el producto cis de AMN-1^{cis}. El producto trans de AMN-1^{trans} sólo se obtuvo como producto secundario, sin purificar.

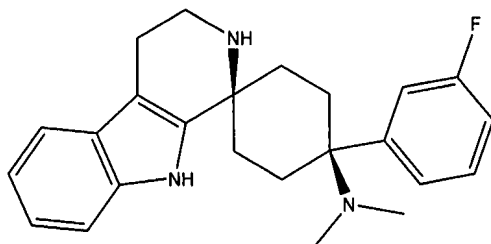
20 La cetona E-1 (3,26 g, 15 mmol) y triptamina H-1 (2,4 g, 15 mmol) se disolvieron en ausencia de oxígeno en MeOH seco (100 ml). A esta mezcla se añadió sulfato de sodio (3 g). Después de un tiempo de reacción de 17 h, el solvente se evaporó en un rotavapor y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (100 ml). La mezcla de la reacción se mezcló con ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El transcurso de la reacción se siguió por medio de TLC. Para la preparación la partida se mezcló con H₂O (40 ml) y el pH fue ajustado a 11 con NaOH (5 mol/l). Como resultado de ello, se produjo una sustancia sólida blanca, la cual se absorbió sobre un filtro. La sustancia sólida se lavó con H₂O (3 × 5 ml) y se dejó secar. Lo anterior dio como resultado el producto cis de AMN-1^{cis}, el cual se observó como sustancia sólida blanca con un punto de fusión de 214–218 °C con un rendimiento de 4 g (74 %). El agua madre (fase acuosa) se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 × 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El remanente sólido de color café se recrystalizó a partir de MeOH (10 ml) y dio como resultado una mezcla a partir de espiroamina cis-AMN-1^{cis} y trans-AMN-1^{trans} (1 : 1). La mezcla se obtuvo como sustancia sólida blanca con un rendimiento de 940 mg (17 %).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,61 (m, 2 H) 1,63 (m, 2 H) 1,92 (s, 6 H) 2,12 (m, 2 H) 2,39 (m, 2 H) 2,53 (t, $J = 5,36$ Hz, 2 H) 2,99 (t, $J = 5,35$ Hz, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 6,91 (m, 1 H) 7,16 (d, $J = 7,52$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J = 7,52$ Hz, 1 H) 7,31 (m, 1 H) 7,43 (m, 4 H) 10,21 (s, 1 H)

5

Ejemplo de AMN-2^{cis}.

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

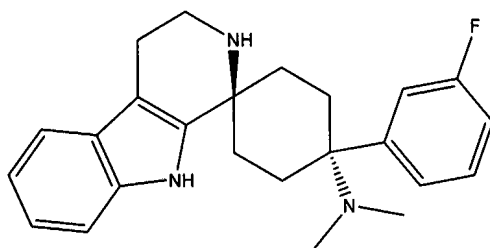


10 La cetona E-2 (4,71 g, 20 mmol) y triptamina H-1 (3,2 g, 20 mmol) se disolvieron en seco bajo argón en MeOH (200 ml). Después de un tiempo de reacción de 24 h, se destiló el MeOH y se suspendió el remanente aceitoso amarillo en 1,2-dicloroetano (200 ml). La mezcla de la reacción se mezcló con ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El transcurso de la reacción se siguió por medio de TLC. Para la preparación se diluyó la partida con H_2O (100 ml) y se ajustó a pH 11 con NaOH 5mol/L. Tras la adición de etilacetato (50 ml) se produjo un precipitado sólido blanco, bajo agitación, el cual se filtró al vacío sobre un filtro. La sustancia sólida se lavó con H_2O (3×25 ml) y finalmente, se secó. Lo anterior dio como resultado el Cis-diastereoisómero AMN-2^{cis}, el cual se obtuvo como sustancia sólida blanca con un punto de fusión de 220–225 °C con un rendimiento de 5,5 g (73 %).

25 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,61 (m, 2 H) 1,62 (m, 2 H) 1,93 (s, 6 H) 2,11 (m, 2 H) 2,38 (m, 2 H) 2,53 (t, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 2,99 (t, $J = 5,56$ Hz, 2 H) 6,87 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,17 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,25 (d, $J = 7,82$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J = 7,47$ Hz, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 10,26 (s, 1 H)

Ejemplo de AMN-2^{trans}.

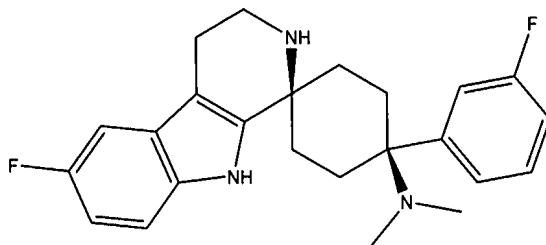
30 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (Trans-diastereoisómero)



- Se disolvió triptamina H-1 (2,03 g, 12,7 mmol) y la cetona (E-2, 3,0 g, 12,7 mmol) en metanol absoluto (130 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón por 16 h. Finalmente, la mezcla de la reacción se concentró. El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano absoluto. (130 ml), se mezcló rápidamente con ácido trifluoroacético (12,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Bajo enfriamiento se añadió agua (120 ml) y 5N de NaOH (40 ml) y se agitó por 1 h. La sustancia sólida incolora resultante se separó por medio de filtración y se lavó con 1,2-dicloroetano (30 ml) y agua (4 × 25 ml). La cis-espiroamina de AMN-2^{cis} se obtuvo con un rendimiento de 77 % (3,7 g) con trazas de trans-espiroamina de AMN-2^{trans}. Las fases del filtrado se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró, se mezcló con metanol (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Lo anterior dio como resultado una sustancia sólida blanca, la cual se separó por medio de filtración y se lavó con metanol (4 × 3 ml). Con ello se obtuvo la trans-espiroamina de AMN-2^{trans} con un rendimiento de 5 % (250 mg) con trazas de la cis-espiroamina de AMN-2^{cis}. Luego de la purificación cromatográfica [gel de sílice 60 (20 g); metanol (200 ml)] se obtuvo la trans-espiroamina de AMN-2^{trans} (170 mg) con un punto de fusión de 296–299 °C.
- ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 1,55 (m, 2 H) 1,62 (m, 2 H) 1,88 (s, 6 H) 2,26 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,55 (t, *J* = 5,49 Hz, 2 H) 2,96 (t, *J* = 5,25 Hz, 2 H) 6,91 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 7,08 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,20 (d, *J* = 7,64 Hz, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,40 (m, 1 H) 10,63 (s, 1 H)

Ejemplo de AMN-3^{cis}:

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



- La cetona E-2 (9,6 g, 41,2 mmol) y fluorotriptamina H-2 (7,3 g, 41,2 mmol) se disolvieron en etanol (200 ml) y se calentaron a reflujo por 12 horas. Finalmente, el etanol se destiló y el producto crudo se suspendió en 1,2-dicloroetano (100 ml).

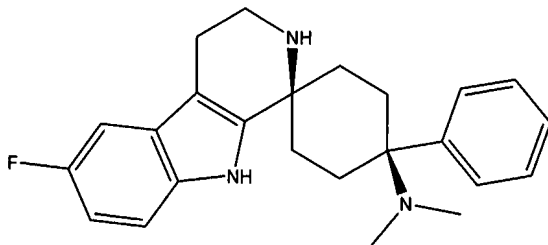
La mezcla de la reacción se mezcló con ácido trifluoroacético (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 12 h. El transcurso de la reacción fue supervisada por medio de TLC. Para la preparación de la partida, el medio se basificó con 500 ml de 1N de NaOH a 0°C y por último, se extrajo en triplicado con 500 ml de etilacetato. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida. Después de la adición de metanol (100 ml) se produjo con la agitación una sustancia sólida blanca, la cual se filtró sobre un filtro. La sustancia sólida se lavó con metanol (2 × 25 ml) y por último, se secó. Lo anterior se tradujo en el Cis-diastereoisómero AMN-3^{cis}, el cual se obtuvo como sustancia sólida blanca con un rendimiento de 3,6 g (22 %).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,39(s, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 4H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 2,95-2,98 (t, 2H), 2,48-2,50 (m, 1H), 2,36-2,39 (d, 2H), 1,98- 2,11 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 1,51-1,67 (m, 5H)

MS m/z (M+1): 396,4; Pureza (HPLC): 95,03%

Ejemplo de AMN-4^{cis}.

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

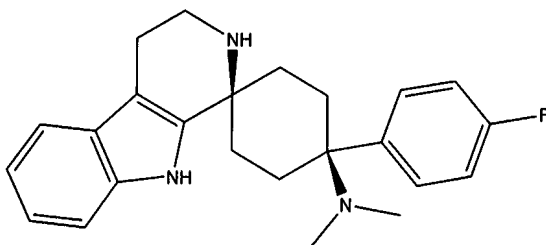


- 5 La cetona E-1 (8,4 g, 47 mmol) y fluorotriptamina H-2 (10,2 g, 47 mmol) se disolvieron en etanol (200 ml) y se calentaron a reflujo por 12 horas. A continuación, se destiló el etanol y el producto crudo se suspendió en 1,2-dicloroetano (120 ml). La mezcla de la reacción se mezcló con ácido trifluoroacético (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 12 h. El transcurso
- 10 de la reacción se siguió por medio de TLC. Para la preparación la partida se colocó con 1N de solución de NaOH a 0°C para su basificación y finalmente, se extrajo en triplicado con 500 ml etilacetato. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. Después de la adición de metanol (100 ml) se produjo con la agitación una sustancia sólida
- 15 blanca, la cual se absorbió sobre un filtro. La sustancia sólida se lavó con metanol (2 × 25 ml) y por último, se secó. Lo anterior dio como resultado el Cis-diastereoisómero AMN-4^{cis}, el cual se obtuvo como sustancia sólida blanca con un rendimiento de 4 g (28 %).

- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,36(s, 1H), 7,45-7,42 (t, 4H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 2,99-2,96 (t, 2H), 2,40-2,37 (d, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 6H), 1,88 (s, 1H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,23 (s, 1H).

25 Ejemplo de AMN-5^{cis}.

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



- 30 La cetona E-3 (2800 mg, 11,90 mmol) y triptamina (H-1, 1910 mg, 11,90 mmol) se disolvieron bajo argón en metanol seco (119 ml) y se agitaron por 18 h. A

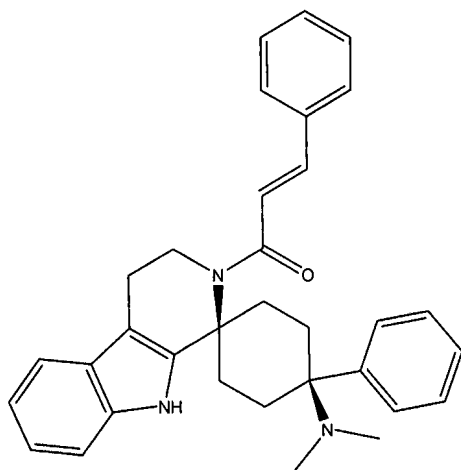
continuación, el metanol se destiló al vacío y el residuo se suspendió en 1,2-dicloroetano (119 ml). La mezcla de la reacción se mezcló con ácido trifluoroacético (11,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con 1,2-dicloroetano (119 ml) y el pH fue ajustado a 11 con NaOH 1N mientras se enfriaba con hilo. Se obtuvo un precipitado claro. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El Cis-diastereoisómero AMN-5^{cis} (punto fusión 249–250 °C, parcialmente a 225–230 °C) se pudo aislar con un rendimiento de 80 % (3610 mg, 9,56 mmol). Las fases se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y los constituyentes volátiles se liberaron al vacío. El remanente claro (trans-diastereoisómero AMN-5^{trans}) se extrajo en metanol (5 ml) y se agitó durante 48 h. El precipitado se filtró y se secó al vacío. El trans-diastereoisómero AMN-5^{trans} (punto fusión 268–271 °C) se pudo aislar con un rendimiento de 6 % (279 mg, 0,74 mmol).

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

Síntesis del ejemplo de Cis Espiroamida (AMD^{cis})

Ejemplo de AMD-1^{cis}:

Metanosulfato de (E)-2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-fenil-2'-(2-fenilvinil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (Cis-diastereoisómero)



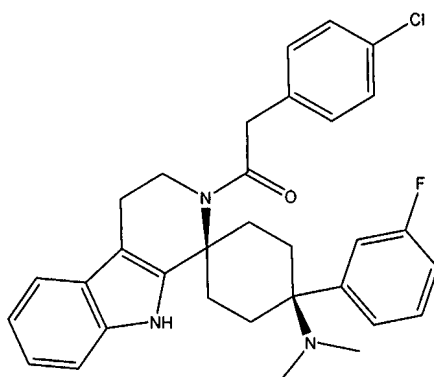
AMN-1^{cis} se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). Luego, se añadió cloruro de ácido cinámico (254 mg, 1,53 mmol) y diisopropiletilamina (216 mg, 1,67 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 d. Una vez finalizada la reacción, la sustancia sólida se filtró y el filtrado se mezcló con solución saturada de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de etilacetato. Finalmente, se secó

la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró en el evaporador por rotación. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60; DCM/metanol (19 : 1, 570 ml)]. El producto se obtuvo con un rendimiento de 174 mg (26 %). Para la elaboración del sulfonato de metano se suspendió la espiroamida obtenida anteriormente (174 mg, 0,355 mmol) en DCM (6 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con ácido metansulfónico (23,7 μl , 0,355 mmol). A continuación, se añadió acetona (0,8 ml) y suficiente dietiléter, para dispersar la turbiedad observada durante la agitación. Se agitó por otros 30 minutos y la sustancia sólida resultante se absorbió bajo exclusión de aire, se lavó con dietiléter y se secó en bomba de vacío para aceite a 50°C durante 3h. Se obtuvo un producto AMD-1^{cis} con un rendimiento de 159 mg (76 %).

¹H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,65 (t, $J = 13,22$ Hz, 2 H) 2,20 (t, $J = 12,84$ Hz, 2 H) 2,51 (d, $J = 4,53$ Hz, 9 H) 2,87 - 3,16 (m, 4 H) 4,13 (br. s., 2 H) 6,92 (t, $J = 7,55$ Hz, 1 H) 6,99 (t, $J = 7,55$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J = 7,55$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 5 H) 7,56 - 7,69 (m, 3 H) 7,74 (d, $J = 7,55$ Hz, 2 H) 7,82 (d, $J = 7,55$ Hz, 2 H) 9,62 (br, s, 1 H)

Ejemplo de AMD-2^{cis}

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluoro-fenil)-2'-(4-clorbenzil)-carbonil-espiro-[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (Cis-diastereoisómero)



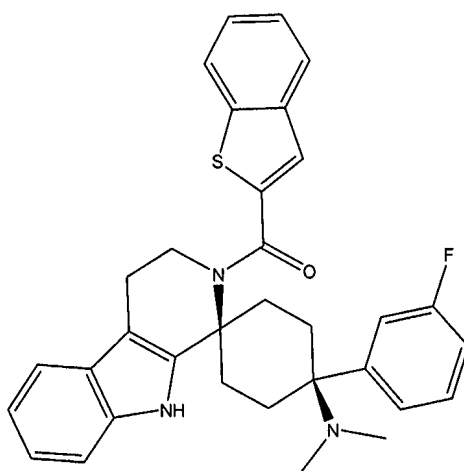
La espiroamina (AMN-2^{cis}; 396 mg, 1,05 mmol) se suspendió en DCM (15 ml) en un recipiente apto para microondas y se mezcló con 2-(4-clorofenil)acetilcloruro (397 mg, 2,1 mmol) y diisopropiletilamina (269 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se irradió a 120°C por 10 min. en microondas (Initiator Eight, empresa Biotage). Al término de la reacción (monitoreo por TLC) la mezcla de reacción se filtró, se mezcló con dietiléter (15 ml) y se volvió a filtrar. Se mezcló con una solución saturada de Na_2CO_3 (8 ml). Luego de la separación de las fases, la fase acuosa se lavó nuevamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en el evaporador por rotación. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna [gel

de sílice 60; DCM/metanol (19 : 1)]. El producto AMD-2^{cis} se obtuvo con un rendimiento de 91 mg (16 %).

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

10 Ejemplo de AMD-3^{cis}

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



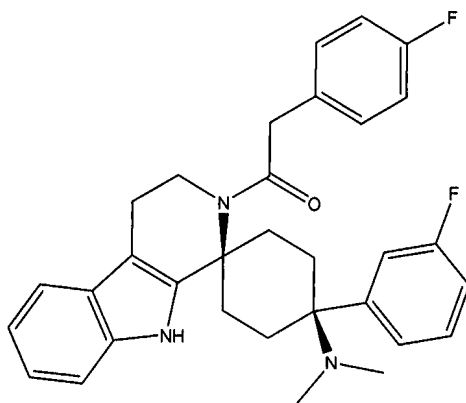
La espiroamina (AMN-2^{cis} 264 mg, 0,7 mmol) se suspendió en DCM (7 ml) en un recipiente apto para microondas y se mezcló con Benzo[*b*]tiofen-2-carbonilcloruro (239 mg, 1,21 mmol) y diisopropiletilamina (180 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se irradió a 100°C por 10 min. en el microondas (Initiator Eight, empresa Biotage). Luego de terminada la reacción, (monitoreo por TLC) La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se filtró. El agua madre se mezcló con solución saturada de Na₂CO₃ (8 ml). Luego de la separación de las fases, la fase acuosa se lavó nuevamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en el evaporador por rotación. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60; DCM/metanol (19 : 1)]. El producto AMD-3^{cis} se obtuvo con un rendimiento de 125 mg (33 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 1,95 (s, 6 H) 2,60 (d, *J* = 13,60 Hz, 2 H) 2,65 (t, *J* = 5,67 Hz, 2 H) 2,78 - 2,94 (m, 2 H) 4,08 - 4,22 (m, 2 H) 6,92 (t, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 6,99 (t, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,16 (t, *J* =

8,31 Hz, 1 H) 7,23 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 3 H) 7,44 - 7,54 (m, 3 H) 7,95 (s, 1 H) 8,03 (d, $J = 7,55$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 10,66 (s, 1 H)

Ejemplo de AMD-4^{cis}

- 5 Metansulfonato 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluor-fenil)-2'-(4-fluorbenzil)-carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (Cis-diastereoisómero)

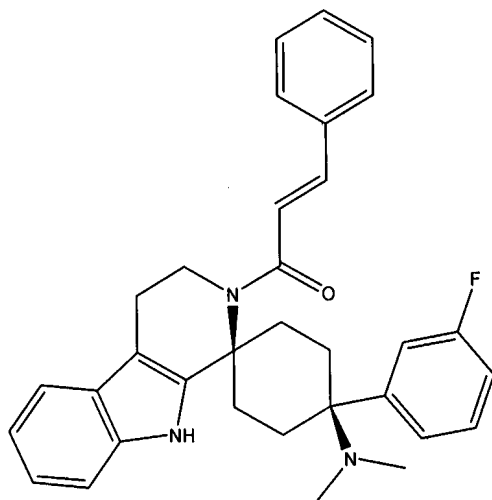


- La espiroamina (AMN-2^{cis}; 600 mg, 1,59 mmol) se suspendió en DCM (15 ml) en un recipiente apto para microondas y se mezcló con 2-(4-Fluorofenil)acetilcloruro (548 mg, 3,18 mmol) y diisopropiletilamina (408 mg, 3,18 mmol). La mezcla de reacción se irradió a 130°C por 10 min. en el microondas (Initiator Eight, empresa Biotage). Luego de terminada la reacción, (monitoreo por TLC) La mezcla de reacción se filtró, el agua madre se diluyó con DCM (45 ml) y se mezcló con solución saturada de Na₂CO₃ (25 ml). Luego de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró en el evaporador por rotación. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60; DCM/metanol (4 : 1)]. El producto se obtuvo con un rendimiento de 150 mg (18 %).
- Para la elaboración del sulfonato de metano, la espiroamida se disolvió (150 mg, 0,29 mmol) en DCM (1 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con ácido metanosulfónico (18,9 µl, 0,29 mmol). Se diluyó con dietiléter, de modo que se formó una mezcla agitada. La sustancia sólida se absorbió bajo exclusión de aire, se lavó con dietiléter y se secó a 50°C en vacío de bomba de aceite. El producto AMD-4^{cis} se obtuvo con un rendimiento de 148 mg (83 %).

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

Ejemplo de AMD-5^{cis}

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



5

La espiroamina (AMN-2^{cis}; 378 mg, 1,0 mmol) se disolvió en un solvente aprótico seco (6 ml), se mezcló con cloruro de cinamoil (183 mg, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (155 mg, 1,2 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de terminada la reacción, (monitorizada con TLC) el solvente se separó, el residuo se preparó con agua y se extrajo con solvente halogenado. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna. Durante la concentración se produjo una sustancia sólida, la cual se filtró y posteriormente, se secó. El producto se produjo con un rendimiento de 220 mg (43 %).

10

15

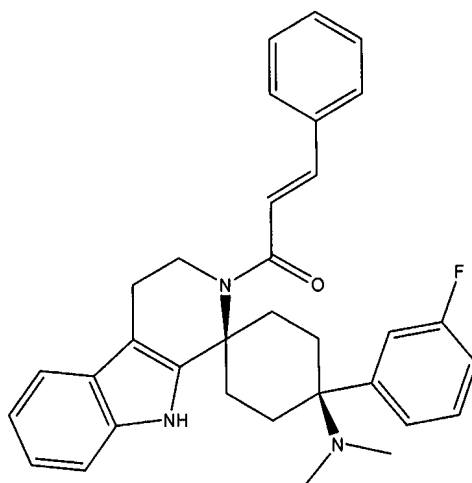
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (t, *J* = 13,60 Hz, 2 H) 1,84 (t, *J* = 13,22 Hz, 2 H) 1,91 (s, 6 H) 2,54 - 2,63 (m, 2 H) 2,65 (t, *J* = 5,67 Hz, 2 H) 2,82 - 3,02 (m, 2 H) 3,17 (d, *J* = 5,29 Hz, 2 H) 4,00 - 4,22 (m, 2 H) 6,90 (t, *J* = 7,18 Hz, 1 H) 6,97 (t, *J* = 7,55 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m,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

20

Ejemplo de AMD-6^{cis}.

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

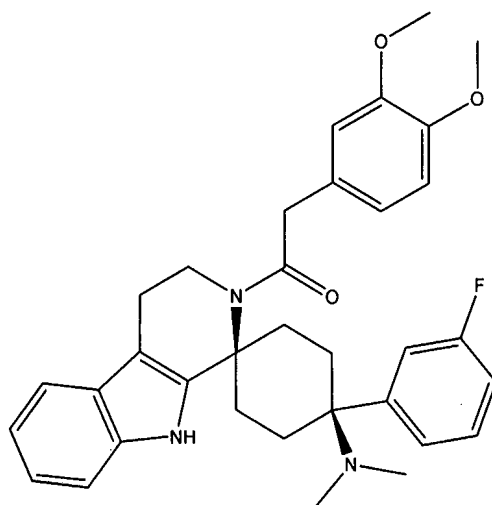
25



Para la elaboración de sales se disolvió la amida AMD-5^{cis} (220 mg, 0,43 mmol) en un solvente aprótico seco (1,5 ml) y ácido cítrico (83 mg, 0,43 mmol), disuelto en la menor cantidad de solvente aprótico posible. Para la obtención del producto, se añadió solvente no polar por goteo. Finalmente, la sustancia sólida se absorbió bajo exclusión de aire y se secó a 50°C en una bomba al vacío de aceite. El producto AMD-6^{cis} se obtuvo con un rendimiento de 100 mg (33 %).

Ejemplo de AMD-7^{cis}

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



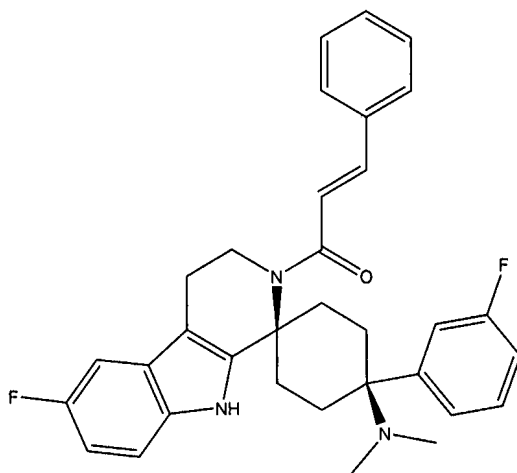
La espiroamina (AMN-2^{cis}; 200 mg, 0,54 mmol) se suspendió en un solvente halogenado (5 ml) en un recipiente apto para microondas y se mezcló con 2-(3,4-dimetoxifenil)acetilcloruro (230 mg, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (138 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se irradió a 120°C durante 10 min. en el microondas (Initiator Eight, empresa Biotage). Luego de terminada la reacción, (monitorizada con TLC) se filtró y posteriormente, el agua madre se mezcló con solución de NaOH (5 N, 10 ml). Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con un solvente aprótico polar (5 ml cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto crudo se

purificó por medio de cromatografía de columna. El producto AMD-7^{cis} se produjo con un rendimiento de 140 mg (47 %).

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

10 Ejemplo de AMD-8^{cis}

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

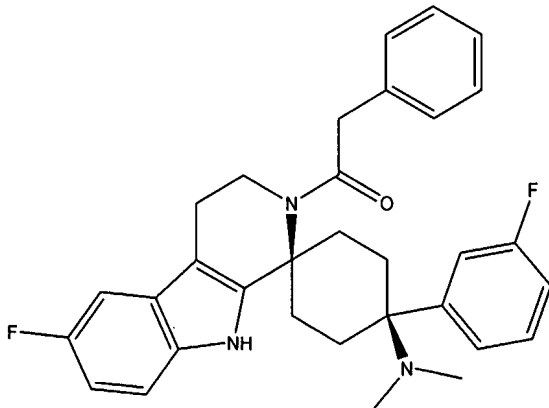


En un recipiente para microondas se colocó una suspensión de la espiroamina de AMN-3^{cis} (0,197 g; 0,5 mmol; 1 eq.) en 15 ml de DCM absoluto. A esta suspensión se añadieron uno tras otro etil-diisopropilamina (0,129 g; 1 mmol; 2 eq.) y cloruro de ácido cinámico (0,166 g; 1 mmol; 2 eq.). El recipiente para microondas se cerró y se calentó en el microondas (Initiator Eight, empresa Biotage) 10 minutos a 120°C. Para la preparación, la mezcla de la reacción se mezcló con 4 ml de agua y 4 ml de 1N de hidróxido de sodio. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. A continuación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo en triplicado con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. Posteriormente, el solvente se separó bajo presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía de columna (gel de sílice; éster acético/ Ciclohexan 1:2 → 1:0). Se obtuvieron 0,087 g de producto de AMD-8^{cis} (33 %).

HPLC/MS-Analítica: R_t = 4,2 min; Pureza (UV 200-400 nm) 97%; *m/z* = 526,1

30 Ejemplo de AMD-9^{cis}

2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzil)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (Cis-diastereoisómero)

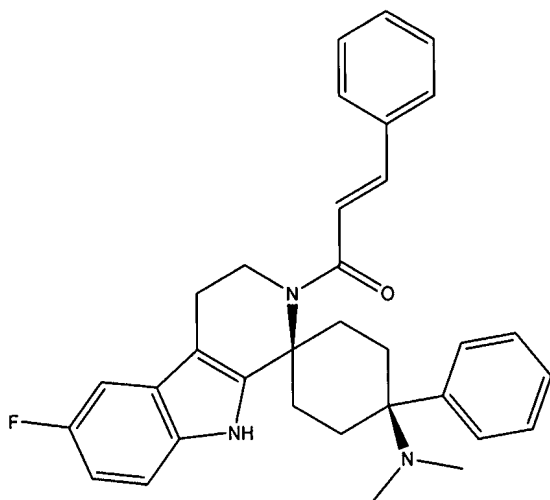


En un recipiente para microondas se colocó una suspensión de la espiroamina de AMN-3^{cis} (0,25 g; 0,63 mmol; 1 eq.) en 19 ml de DCM absoluto. A esta suspensión se añadieron una tras otro etil-diisopropilamina (0,163 g; 1,26 mmol; 2 eq.) y cloruro de 2-Fenilacetil (0,195 g; 1,26 mmol; 2 eq.). El recipiente para microondas se cerró y se calentó en el microondas (Initiator Eight, empresa Biotage) durante 10 minutos a 120°C. Para la preparación, la mezcla de la reacción se mezcló con 5 ml de agua y 5 ml de 1N de hidróxido de sodio. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Posteriormente, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo en triplicado con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. A continuación, el solvente se separó bajo presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía de columna (gel de sílice; éster acético → éster acético/ metanol 9:1). Se produjeron 0,145 g del producto de AMD-9^{cis} (45%).

HPLC/MS-Analítica: R_t = 3,9 min; Pureza (UV 200-400 nm) 98%; m/z = 514,1

20 Ejemplo de AMD-10^{cis}

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

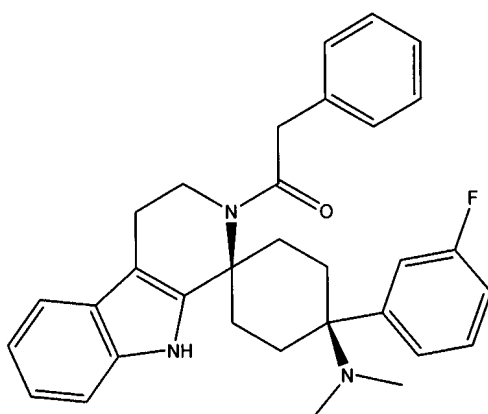


A una solución de cloruro de ácido cinámico (0,198 g; 1,192 mmol; 3 eq.) en 4,5 ml de tetrahidrofurano absoluto, se añadió una solución de espiroamina de AMN-4^{cis} (0,15 g; 0,397 mmol; 1 eq.) en 9 ml de tetrahidrofurano absoluto bajo nitrógeno a temperatura ambiente. A continuación, se agitó por 1 h a temperatura ambiente, la solución de la reacción turbia se mezcló primero con 3 ml de agua y bajo enfriamiento con 3 ml de 1N de hidróxido de sodio. Se agitó por 1,5 h. Luego, el solvente se separó bajo presión reducida, la sustancia sólida resultante se filtró y se lavó con agua. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna (gel de sílice; acetato de etilo). Se obtuvieron 0,043 g del producto de AMD-10^{cis} (21%).

HPLC/MS-Analítica: R_t = 4,2 min; Pureza (UV 200-400 nm) 98%; m/z = 508,2

15 Ejemplo de AMD-11^{cis}

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



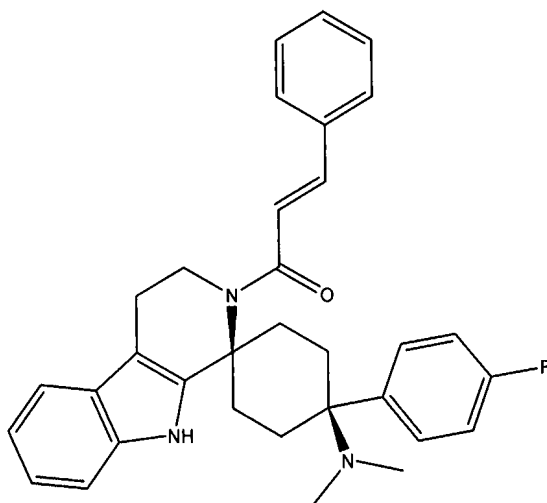
La cis-Espiroamina de AMN-2^{cis} (1,29 g, 3,4 mmol) se diluyó en ausencia de oxígeno en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y diclorometano absoluto (120 ml), y se mezcló con base de Hünig (1,167 ml, 6,8 mmol) y a temperatura ambiente con cloruro de 2-fenilacetil (900 μ l, 6,8 mmol). Después de un tiempo de reacción de 30 minutos se mezcló con 5N de hidróxido de sodio (100 ml) y se agitó por 2 h. La

fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y, por último, se concentraron. Se aisló el producto crudo, el cual se separó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60 (100 g); EtOAc (1000 ml)]. La cis-amida de AMD-11^{cis} se obtuvo con un rendimiento de 820 mg (49 %) con un punto de fusión de 95–100 °C como sustancia sólida incolora.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 22,1, 29,1, 33,0, 38,0, 40,8, 43,1, 60,0, 60,3, 105,5, 111,1, 113,7, 113,2, 114,5, 114,7, 117,3, 118,4, 120,5, 123,8, 126,2, 126,5, 128,2, 129,0, 129,2, 129,3, 135,3, 136,5, 139,5, 140,6, 161,1, 163,5, 173,4.

Ejemplo de AMD-12^{cis}

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



A una suspensión de cis-espiroamina de AMN-5^{cis} (500 mg, 1,32 mmol) en diclorometano absoluto (40 ml) se sometió a adición por goteo bajo argón dentro de 10 minutos uno tras otro base de Hünig (0,45 ml, 342 mg, 2,64 mmol) y cloruro de ácido cinámico (440 mg, 2,64 mmol), disuelto en diclorometano absoluto (12 ml). La mezcla de la reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente, luego, se mezcló con agua (30 ml) y también con 1N de solución de hidróxido de sodio (5 ml) y se agitó por 1,5 h. El diclorometano se separó luego al vacío. En este caso, se obtuvo una sustancia sólida más clara, la cual se separó por medio de filtración y luego se lavó con agua (3 x 30 ml). El producto crudo obtenido de este modo se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60 (70 g), etilacetato/ Ciclohexano 1 : 1 (500 ml), etilacetato (1000 ml), etilacetato/ metanol 10 : 1 (330 ml), etilacetato /metanol 4 : 1 (800 ml), metanol (300 ml)]. Para la colocación del producto crudo en las columnas, este se debe disolver en etilacetato/ Ciclohexano 1 : 1 con un poco de tetrahidrofurano. La cis-amida de AMD-12^{cis} (punto de fusión

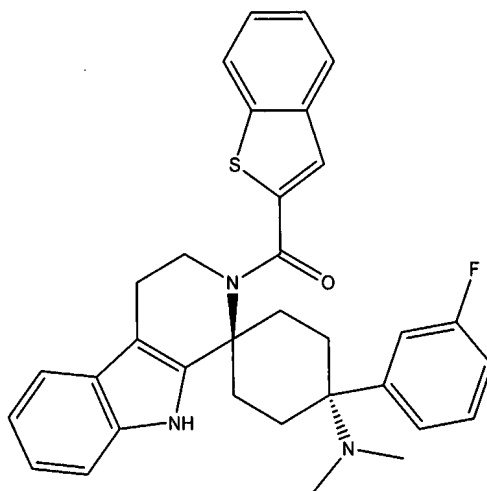
145–155 °C) se obtuvo como sustancia sólida incolora con un rendimiento de 31 % (204 mg, 0,40 mmol).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 22,5 (1 C), 29,3 (2 C), 32,6 (2 C), 37,8 (2 C), 41,3 (1 C), 59,5 (1 C), 60,3 (1 C, br), 105,4 (1 C), 111,1 (1 C), 114,3 (2 C, d, $J = 20$ Hz), 117,3 (1 C), 118,4 (1 C), 120,5 (1 C), 123,1 (1 C), 126,6 (1 C), 127,9 (2 C), 128,7 (2 C), 129,3 (2 C), 129,8 (2 C, d, $J = 8$ Hz), 132,4 (1 C, br), 135,1 (1 C), 135,4 (1 C), 139,4 (1 C), 140,4 (1 C), 160,9 (1 C, d, $J = 243$ Hz), 170,3 (1 C)

10 Síntesis del ejemplo comparativo de trans-espiroamida (AMD^{trans})

Ejemplo de AMD-3^{trans}

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



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

Se disolvió cloruro de ácido carboxílico benzo[b]tiofen-2 (728 mg, 3,96 mmol) bajo argón en. Tetrahidrofurano absoluto (30 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la trans-espiroamina de AMN-2^{trans} (500 mg, 1,32 mmol) disuelta en tetrahidrofurano absoluto (60 ml), dentro de 75 min. Lo anterior produjo una precipitación leve. Después de un tiempo de reacción de 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con agua (15 ml), se mezcló bajo enfriamiento con 1N de hidróxido de sodio (15 ml) y se agitó por 2,5 h. El tetrahidrofurano se separó al vacío. Con ello se generó una sustancia sólida, la cual se separó por medio de filtración y se lavó con agua (3 x 20 ml). El producto crudo (587 mg) se separó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60 (80 g); etilacetato/Ciclohexano 1 : 1 (1 L), etilacetato/ metanol 4 : 1 (500 ml)]. La trans-amida se generó como sustancia sólida incolora con un rendimiento de 12 % (82 mg) con un punto de fusión de 219–221 °C.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 22,4, 30,0, 30,9, 38,2, 46,4, 58,3, 59,5, 106,2, 111,0, 113,5, 113,7, 114,4, 114,7, 118,0, 119,1, 121,4, 122,5, 123,1, 124,7, 125,5, 125,8, 126,4, 128,7, 136,0, 138,7, 140,1, 140,4, 141,1, 142,1, 161,2, 163,7, 167,1.

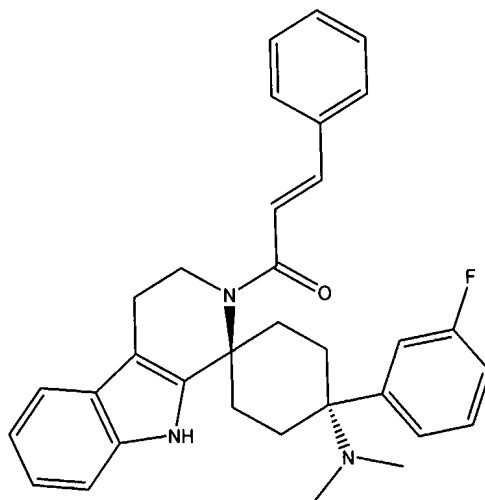
5

Citrato de 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(benzotiofen-2-il)carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'-(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (Trans-diastereoisómero; AMD-3^{trans})

- 10 La trans-amida (82 mg, 0,152 mmol) generada anteriormente se suspendió a 80 °C en etanol (8 ml) y se mezcló con una solución etanólica (3 ml) de ácido cítrico (32 mg, 0,167 mmol). A partir de la solución clara se generó una sustancia sólida durante el enfriamiento hasta temperatura ambiente.. Luego de 1,5 h, la mezcla se concentró en 2 ml, se mezcló con dietiléter (20 ml) y se agitó por 20 min.
- 15 Por medio de filtración, se separó una sustancia sólida incolora y se lavó con dietiléter (2 × 3 ml) (64 mg). Luego de 3 días, se generó otra sustancia sólida a partir del filtrado a temperatura ambiente, la cual se absorbió y se lavó con dietiléter (2 × 2 ml) (35 mg). Ambas fracciones se purificaron. De este modo, se obtuvo el trans-citrato de AMD-3^{trans} con un rendimiento de 81 % (89 mg) con un
- 20 punto de fusión de 175–185 °C.

Ejemplo de AMD-6^{trans}

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



5

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

Se disolvió cloruro de ácido cinámico (1,32 g, 7,92 mmol) bajo argón en
10 tetrahidrofuran absoluto (30 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con
espiroamina de AMN-2^{cis} (1,0 g, 2,64 mmol, con contenido de alrededor de 10 %
de trans-diastereoisómero de AMN-2^{trans}) sin purificar, disuelta en tetrahidrofurano
absoluto (60 ml), dentro de 40 min. Después de un tiempo de reacción de 1 h, la
solución turbia de la reacción se lavó con agua (20 ml) y se mezcló bajo
15 enfriamiento con 1N de hidróxido de sodio (20 ml) y se agitó por 1,5 h. El
tetrahidrofurano se separó al vacío. Por lo anterior, se generó una sustancia sólida,
la cual se separó por medio de filtración y se lavó con agua (3 × 25 ml). El producto
crudo (1,16 g) se separó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60
(200 g); etilacetato/ Ciclohexano 1 : 1 (1,3 L), etilacetato (1,6 L)]. La cis-amida se
20 obtuvo como una sustancia sólida incolora con un rendimiento de 40 % (540 mg)
con un punto de fusión de 155–158 °C. La trans-amida se aisló con un rendimiento
de 7 % (93 mg) con un punto de fusión de 151–155 °C.

Citrato 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-fluorofenil)-2'-(2-fenilvinil)carbonil-
25 espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (1:1) (Trans-
diastereoisómero; AMD-6^{trans})

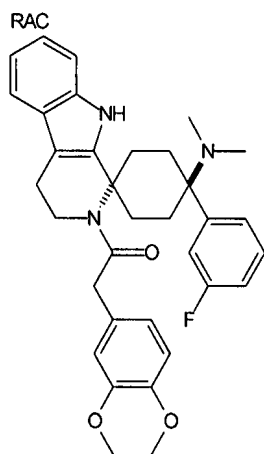
La trans-amida (188 mg, 0,37 mmol) obtenida según se describió
anteriormente se disolvió a 80 °C en etanol (35 ml) y se mezcló con una solución
30 etanólica (2 ml) de ácido cítrico (77 mg, 0,4 mmol). Se agitó por 2 h a temperatura

ambiente, en donde se cristalizó gradualmente. La mezcla se almacenó por 1,5 h a 5 °C, la sustancia sólida incolora se separó por medio de filtración y se lavó con dietiléter (3 × 3 ml) (146 mg). El filtrado se concentró, se extrajo en etanol (1 ml) y se mezcló con dietiléter (20 ml). Después de 16 h otra sal incolora se separó y se lavó con dietiléter (2 × 2 ml) (36 mg). Ambas fracciones se combinaron y el trans-citrato de AMD-6^{trans} se obtuvo con un rendimiento de 71 % (182 mg) con un punto de fusión de 161–164 °C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: (trans-diastereoisómero) 22,4, 29,2, 30,7, 37,9, 41,5, 43,1, 58,5, 59,6, 72,0, 105,5, 111,3, 113,2, 113,4, 113,5, 113,8, 117,3, 118,4, 120,5, 122,8, 123,1, 126,5, 127,7, 128,6, 129,1, 129,2, 135,0, 135,6, 139,8, 140,1, 160,7, 163,1, 169,9, 171,2, 175,2

Ejemplo de AMD-7^{trans}

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



Ácido acético 3,4-dimetoxifenil (1 g, 5,1 mmol, 2,2 eq.) se suspendió en 25 ml de tolueno absoluto y se mezcló con cloruro de tionilo (0,84 ml, 11,6 mmol, 5,0 eq.). Se calentó bajo reflujo por 2 h y finalmente, se separó el solvente. El residuo se destiló en forma conjunta con tolueno absoluto (3 x 50 ml) y el producto crudo se disolvió en diclorometano (37 ml) y se trasladó a un recipiente para microondas. Se añadió espiroamina de AMN-2^{trans} (0,875 mg, 2,32 mmol) y base de Hünig (0,78 ml, 580 mmol, 250 eq.), se cerró el recipiente para microondas y se calentó (Initiator Eight, empresa Biotage) durante 20 minutos a 120°C. Para la preparación la mezcla de la reacción se mezcló con 17 ml de agua y 17 ml de 1N de hidróxido de sodio. Esta mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo en triplicado con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de

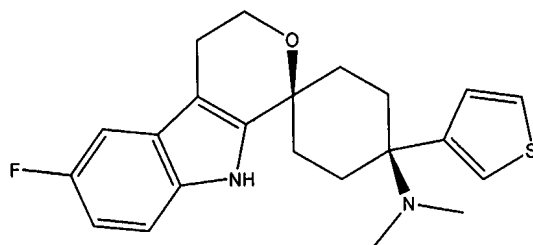
sodio. Posteriormente, el solvente se separó bajo presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía de columna (gel de sílice; acetato de etilo/ n-Hexan 2:1). Se obtuvieron 0,236 g del producto de AMD-7^{trans} (18%).

5 HPLC/MS-Analítica: $R_t = 5,45$ min; Pureza (UV 200-400 nm) > 99%; $m/z = 555,8$

Síntesis del ejemplo comparativo cis espiroéter (ÉTER^{cis})

Ejemplo de ÉTER-1^{cis}

10 metanosulfonato de 6'-Fluoro-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-(3-tienil)-espiro[ciclohexan 1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, (2:5) (Cis-diastereoisómero)



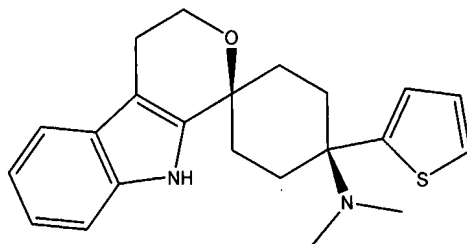
15 La cetona E-5 (446,6 mg, 2 mmol) se disuelve en conjunto con 5-fluorotriptofol (2,394,4 mg, 2 mmol) en 1,2-dicloroetano absoluto (30 ml). Luego, la mezcla se mezcla con ácido metansulfónico (0,13 ml, 2 mmol), con lo cual el color de la solución cambió de café rojizo a gris oscuro. Luego de 5 min, comienza a aparecer una sustancia sólida de color gris claro. El contenedor se agitó por 20 h a temperatura ambiente. A continuación, se absorbe el metanosulfonato de cis-espiroéter y se lava con 1,2-dicloroetano (2 × 10 ml). La sustancia sólida de color gris claro se obtiene con un rendimiento de 76 % (733 mg) y un punto de fusión de

20 143–145 °C (ETHER-1^{cis}). A continuación, el filtrado se mezcla con 1N de NaOH (30 ml) y se agita por 2 h a temperatura ambiente. Con ello se genera el trans-espiroéter como sustancia sólida incolora y luego de la filtración se obtiene con un rendimiento de 8 % (58,5 mg).

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

30 Ejemplo de ÉTER-2^{cis}

metanosulfonato 4',9'-Dihidro-N,N-dimetil-4-(2-tienil)-espiro[ciclohexan 1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, de (1:2) (Cis-diastereoisómero)



La cetona E-4 (223 mg, 1 mmol) se coloca junto con triptofol (2, 161 mg, 1 mmol) en diclorometano absoluto (40 ml). A continuación, se realiza la adición de ácido metansulfónico (0,071 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente, con lo cual se genera el metanosulfonato del espiroéter. La sustancia sólida de color gris claro (ÉTER-2^{cis}) fue filtrada, se lava con diclorometano (2 × 10 ml) y se obtiene con un rendimiento de 25 % (117 mg) con un punto de fusión de 132 °C. El filtrado se mezcla con 1N de NaOH (20 ml) y se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 × 20 ml). Las fases orgánicas se purifican, se secan y se concentran. Con ello se obtiene una mezcla de la sustancia (274 mg), se realiza separación cromatográfica [gel de sílice G (20 g); etilacetato/ metanol 8 : 1]. El trans-espiroéter se obtiene con un rendimiento de 54 % (196 mg, punto de fusión 235–238 °C), y el cis-espiroéter con un rendimiento de 10 % (38 mg).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

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

Aparatos y métodos para la analítica de HPLC-MS: HPLC: Waters Alliance 2795 con PDA Waters 996; MS: ZQ 2000 MassLynx Single Quadrupol MS Detector; Columna: Waters AtlantisTM dC18, 3 μm, 2,1 × 30 mm; Temperatura de la Columna: 40°C, Eluyente A: agua purificada + 0,1% Ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo (grado de gradiente) + 0,1% Ácido fórmico; Gradiente: 0% B a 100% B en 8,8 min, 100% B para 0,4 min, 100% B a 0% B en 0,01 min, 0% B para 0,8 min; Flujo: 1,0 mL/min; Ionización: ES⁺, 25 V; Formación: 100 μL/min 70% metanol + 0,2% Ácido fórmico; UV: 200 – 400 nm.

Investigación de las propiedades farmacológicas de los compuestos de ejemplo

A) Comparación de la eficacia analgésica (como ED₅₀, de manera más específica, % exposición máxima permisible (% MPE) en dosis de prueba determinadas) en el modelo de dolor agudo (Tail-flick, ratas/ratas) y en los modelos de dolor de

mononeuropatía (Chung, ratas; Bennett, ratas) de manera más específica, modelo de dolor polineuropático (STZ-polineuropatía, ratas).

5 Para describir las sorprendentes propiedades farmacológicas de los compuestos de acuerdo con la invención se compararán, en primer lugar, los resultados del modelo de dolor de mononeuropatía según Chung en ratas y del modelo de dolor agudo con Tail-flick en ratas, respectivamente. En este caso, se puede demostrar, que por una multiplicidad los compuestos de acuerdo con la invención de una dosis analgésica significativamente eficaz en el modelo de Chung, (a modo de ejemplo, ED_{50}^n) no presentan un efecto antinociceptivo significativo con
10 el modelo de Tail-flick en ratas. Los hallazgos provenientes de otros modelos para el dolor de la neuropatía, como el modelo de Bennett en ratas o de STZ-polineuropatía en ratas, diferencian la muy buena eficacia general de los compuestos en las diversas formas del dolor neuropático.

Prueba analgésica en Prueba de Tail-Flick en ratas

Animales de prueba: ratas hembra Sprague Dawley (crl: CD (SD) outbred; Criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); Peso corporal: 130 - 190 g; los animales se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone Tipo IV, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 8 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente a voluntad.

Descripción del método: La eficacia analgésica de los compuestos de prueba se estudiará en la prueba de Tail-Flick con rayo de calor en ratas según el método de D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Los animales fueron aislados y colocados en jaulas de prueba especiales y la base de la cola expuesta a una lámpara que enfoca con un rayo de calor (Tail-flick Tipo 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se colocó de tal modo que el tiempo de encendido de la lámpara hasta el repentino encrespamiento de la cola (latencia de retirada) tomó entre 25,5 y 5 segundos en los animales no tratados. Ante la administración de un compuesto de prueba, los animales se sometieron a prueba dentro dos veces en 30 minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio editado. La medición del dolor se llevó a cabo en la regla de 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de prueba o su vehículo. El efecto antinociceptivo determinó como aumento del tiempo de latencia de retiro la siguiente fórmula: $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$. En donde: T_0 : control- tiempo de latencia antes de la aplicación de sustancias, T_1 : tiempo de latencia después de la aplicación de sustancias, T_2 : tiempo de exposición máximo al rayo de calor (12 segundos), MPE: efecto máximo posible.

En los compuestos de prueba antinociceptivos efectivos se aplicaron para la determinación de la dependencia de dosis 3 a 5 dosis logarítmicas crecientes, las cuales enmarcan las dosis del umbral y de efectos máximos. La dosis efectiva media-máxima (ED_{50}) con respectivos intervalo de confianza de 95% se determinó en relación con el análisis de regresión semilogarítmico para el momento preciso de efecto máximo.

Evaluación estadística: Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$. Por medio de los análisis de varianza (ANOVA), al igual que un análisis *post hoc* según Bonferroni se establecieron diferencias estadísticas significativas de los datos de %MPE entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

Tail-flick con intensidad reducida del rayo caliente (burning ray) en ratas

Animales de prueba: ratas macho Sprague-Dawley (Criador: Janvier, Le Genest St. Isle, Francia); Peso corporal: 200 - 250 g; los animales se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone Tipo IV, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 5 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz- oscuridad con alimento y agua corriente a voluntad.

Descripción del método: La eficacia moduladora de las sustancias de prueba bajo los estímulos termo nocivos agudos se estudió en la prueba (Tail-flick) con rayo caliente en ratas según el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Se usaron en este sentido. Los animales fueron aislados y llevados a compartimentos de prueba especiales y la base de la cola expuesta en un rayo de calor dirigido de un medidor de analgesia (Modelo 2011, Rhema Labortechnik, Hofheim, Alemania). La intensidad del rayo de calor se colocó de tal modo, que el tiempo de encendido del rayo caliente hasta el repentino retiro de la cola (latencia de retiro) en los animales no tratados tomó alrededor de 12 a 13 segundos. Ante la administración de una sustancia de acuerdo con la invención determinó dos veces una latencia de retiro y el valor medio del tiempo de latencia de control en intervalos de cinco minutos. La medición de la latencia de retiro de la cola se realizó primero, 10 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de prueba o su vehículo. Tras la disminución de los efectos antinociceptivos (luego de 2 a 4 horas), las mediciones se llevaron a cabo en intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 6,5 horas posteriores a la aplicación de sustancias. El efecto anti- o pronociceptivo se determina como el aumento o la disminución del tiempo de latencia de retiro según la siguiente fórmula: (% MPE) = $[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$. Aquí se encuentran: T_0 : control-tiempo de latencia ante la aplicación de sustancias, T_1 : tiempo de latencia tras la aplicación de sustancias, T_2 : tiempo máximo de exposición al rayo caliente (30 segundos), MPE: efecto máximo posible. En los compuestos de prueba antinociceptivos efectivos se aplicaron para la determinación de la dependencia de dosis 3 a 5 dosis logarítmicas crecientes, las cuales enmarcan las dosis umbral y la dosis de máxima efectividad. La dosis efectiva media-máxima (ED_{50}) con respectivos intervalo de confianza de 95% se determinó en relación con el análisis de regresión semilogarítmico para el momento preciso de efecto máximo.

Evaluación estadística: Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$. Por medio de los análisis de varianza (ANOVA), al igual que un análisis *post hoc* según Bonferroni se establecieron diferencias estadísticas significativas de los datos de

%MPE entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

Prueba analgésica en Prueba de Tail-Flick en ratas

- 5 Animales de prueba: Lauchas macho NMRI (Criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); Peso corporal: 20 - 25 g; los animales se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone Tipo III, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 6 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente a voluntad.
- 10
- Descripción del método: La eficacia analgésica de los compuestos de prueba se estudiará en la prueba de Tail-Flick con rayo de calor en ratas según el método de D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Los animales fueron aislados y colocados en jaulas de prueba especiales y la base de la cola expuesta a una lámpara que enfoca con un rayo de calor (Tail-flick Tipo 55/12/10.fl, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se colocó de tal modo que el tiempo de encendido de la lámpara hasta el repentino encrespamiento de la cola (latencia de retirada) tomó entre 25,5 y 5 segundos en los animales no tratados. Ante la
- 15
- suministración de un compuesto de prueba, los animales se sometieron a prueba dentro dos veces en 30 minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio editado. La medición del dolor se llevó a cabo en la regla de 20,
- 20
- 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de prueba o su vehículo. El efecto antinociceptivo determinó como aumento del tiempo de latencia de retiro la siguiente fórmula: $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$. En donde: T_0 : control- tiempo de latencia antes de la aplicación de sustancias,
- 25
- T_1 : tiempo de latencia después de la aplicación de sustancias, T_2 : tiempo de exposición máximo al rayo de calor (12 segundos), MPE: efecto máximo posible. En los compuestos de prueba antinociceptivos efectivos se aplicaron para la determinación de la dependencia de dosis 3 a 5 dosis logarítmicas crecientes, las
- 30
- cuales enmarcan las dosis del umbral ondas y de efectos máximos. La dosis efectiva media-máxima (ED_{50}) con respectivos intervalo de confianza de 95% se determinó en relación con el análisis de regresión semilogarítmico para el momento preciso de efecto máximo.
- 35
- Evaluación estadística: Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$. Por medio de los análisis de varianza (ANOVA), al igual que un análisis *post hoc* según Bonferroni se establecieron diferencias estadísticas significativas de los datos de

%MPE entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

Modelo de Chung: Dolor mononeuropático post ligadura de nervio espinal

- 5 Animales de prueba: Ratas macho Sprague Dawley (RjHan:SD outbred; Criador: Janvier, Genest St. Isle, Francia) con un Peso corporal de 140 a 160g se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone tipo IV, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 8 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente a voluntad. Entre la entrega de los
- 10 animales y la operación se implementó una pausa de una semana. Los animales fueron sometidos varias veces a pruebas luego de la operación por sobre un lapso de tiempo de entre 4 a 5 semanas, en donde se manejó un tiempo de eliminación por lavado de al menos una semana.
- 15 Descripción del modelo: bajo anestesia con Pentobarbital (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania), se expusieron los nervios espinales izquierdos L5, L6 mediante la remoción de una porción del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo de la vertebra lumbar L5. Los nervios espinales L5 y L6 se aislaron cuidadosamente y se unieron con una ligadura firme
- 20 (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim and Chung 1992). Posterior a la ligadura, se suturó el músculo y el tejido circundante y se cerró la herida por medio de grapas metálicas. Luego de una semana de recuperación, los animales se sometieron a la medición de alodinia mecánica en jaulas con piso de alambre. El umbral de retirada se determinó en
- 25 patas traseras ipsilateral y/o contralateral por medio de un sistema electrónico de filamento de von Frey (Somedic AB, Malmö, Suecia). La media de cinco estímulos dio como resultado un punto de datos. Los animales se ensayaron 30 minutos antes y en varios momentos después de la administración de la sustancia de ensayo o solución vehículo. Los datos fueron determinados como % posible de
- 30 efecto máximo. (%MPE) a partir de las pruebas previas en animales aislados (=0%MPE) y valores de prueba de un grupo de control independiente simulado (=100%MPE). Alternativamente, se presentó el umbral de retiro en gramos. En compuestos de prueba de efecto analgésico, la dependencia de dosis fue determinada por administración de dosis aumentadas logarítmicamente 3-5 veces,
- 35 las cuales comprenden las dosis de efecto umbral y máxima. La dosis efectiva media-máxima (ED₅₀) con el límite de confianza del 95% respectivos se determinó en relación con el análisis de regresión semilogarítmico para el momento de efecto máximo.

Evaluación estadística: Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$. Por medio de los análisis de varianza con medición repetida (ANOVA), al igual que un análisis *post hoc* según lo descrito por Bonferroni, se usaron para determinar

5 diferencias estadísticamente significativas en el % de MPE entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

Referencia: Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral

10 neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363.

Modelo de Bennett: Dolor mononeuropático en ratas

Animales de prueba: Ratas macho Sprague Dawley (RjHan:SD outbred; Criador:

15 Janvier, Genest St. Isle, Francia) con un Peso corporal de 140 a 160g se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone tipo IV, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 8 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente *ad libitum*. Entre la obtención de los

20 animales y la operación, se observaron durante una semana. Luego de la operación, los animales fueron sometidos varias veces a pruebas durante un lapso de tiempo de entre 4 semanas, en donde se manejó un tiempo de eliminación por lavado de al menos una semana.

Descripción del método: La investigación sobre la eficacia en el dolor neuropático se estudió en el modelo de Bennett (chronic constriction injury; Bennett y Xie, 1988, Pain 33: 87-107). Bajo el anestésico narcoren, las ratas fueron tratados con

25 cuatro ligaduras sueltas del nervio isquiático derecho. Los animales desarrollaron una hipersensibilidad en el pie inervado por daño en el nervio, el cual fue cuantificado, luego de una fase de recuperación de una semana, durante

30 aproximadamente cuatro semanas por medio de una placa metálica enfriada a 4°C (alodinia por frío). Los animales son observados sobre la placa durante un período de 2 minutos, y se mide el número de reacciones de retirada de la pata dañada.

Evaluación y estadística: Basado en el valor preliminar antes de administración de

35 la sustancia, el efecto de la sustancia se determina sobre un periodo de una hora en cuatro momentos (por ejemplo, 15, 30, 45, 60 min. después de la administración) y la resultante área bajo la curva (AUC) y la inhibición de la alodinia fría en mediciones individuales se expresan como porcentaje de acción relativa

respecto al vehículo control (AUC) o el valor de partida (punto de medición aislado). El tamaño del grupo es $n=10$, la significancia de un efecto antialodínico ($p<0,05$) se determina por medio de un análisis de varianza con medidas repetidas y un análisis *post hoc*, según Bonferroni.

5

Modelo de STZ: Dolor polineuropático en ratas

Animales de prueba: Ratas macho Sprague-Dawley (Criador: Janvier, Le Genest St. Isle, Francia); Peso corporal: 140 - 160 g; los animales se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone Tipo IV, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania)

10 compuestas por un máximo de 8 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua *ad libitum*.

Descripción del método: Para la inducción de una diabetes se inyectaron ratas macho Sprague Dawley en forma intraperitoneal con estreptozotocina (STZ, 75 mg/kg). Los ratas diabéticos registraron una prueba de glucosa en sangre de al menos 17 mM una semana después de la inyección de STZ. Los animales control fueron inyectados con una solución vehículo. La determinación del umbral de estímulos mecánicos nociceptivos (en gramos) se realizó con un algesiómetro en la Prueba de presión en patas según Randall & Selitto (1957). En el ensayo se aplicó un estímulo de presión creciente sobre la superficie dorsal de la pata trasera y se registró la presión que en última instancia condujo al reflejo de retirada de la pata o de vocalización. Las pruebas tuvieron lugar tres semanas después de la inducción de la diabetes. El umbral de estímulo nociceptivo mecánico se midió antes y 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de la sustancia a los animales diabéticos y a los animales control.

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

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

35 Para describir las sorprendentes propiedades farmacológicas de los compuestos de acuerdo con la invención se compararán, en primera lugar, los resultados del modelo de Chung en ratas (como ejemplo de la eficacia analgésica frente al dolor neuropático) y el modelo de gasometría sanguínea en ratas (como ejemplo para la depresión respiratoria como un efecto secundario típicamente

opioide grave, pero sin embargo, bien cuantificado). En este caso, se puede demostrar, que por una depresión respiratoria significativa en las ratas. Los hallazgos provenientes de otros modelos para los efectos secundarios típicamente opioides, como el parámetro de circuito en los conejos, el paso de carbono gastrointestinal en las ratas, la Prueba RotaRod en las ratas, la Prueba Jumping en las ratas, al igual que la preferencia de sitio acondicionado en las ratas, enfatizan los efectos secundarios típicamente opioide, en general, deficientes, en especial, muy reducidos, de los compuestos conforme a la invención.

10 *Análisis de gasometría sanguínea: Método para medición arterial $p\text{CO}_2$ - y $p\text{O}_2$ - en ratas*

El efecto depresor de la respiración de las sustancias de prueba se estudiará según i.v.-la administración en ratas observadas e instrumentadas. El parámetro de prueba es la modificación de la Presión Parcial de Dióxido de Carbono ($p\text{CO}_2$) y la Presión Parcial de Oxígeno ($p\text{O}_2$) en la sangre arterial conforme a la administración de sustancias.

Animales de prueba: Ratas macho Sprague-Dawley (crl: CD (SD) outbred; criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); Peso: 250-275g; los animales se colocaron aislados en jaulas estándares (Jaula Makrolone Tipo II, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente *ad libitum*.

Descripción del método: Mínimo 6 días antes de la aplicación de sustancias de prueba, los ratas bajo narcosis con pentobarbital fueron implantadas con un catéter PP en la arteria femoral y en la vena yugular, respectivamente. El catéter se rellenó con solución eparina (4000 I.E.) y se cerró con una amarra de alambre. La aplicación de sustancias de prueba, de manera más específica, del vehículo se produce en el catéter venoso. Antes de la aplicación de sustancias, de manera más específica, del vehículo y para momentos definidos según la sustancia, de manera más específica, la aplicación del vehículo se abrió el catéter arterial y se lavó con alrededor de 500 μl de solución de heparina. Posteriormente, se extrajeron cerca de 100 μl de sangre del catéter y se traspasó a un vaso capilar heparinizado. El catéter se volvió a lavar con solución de heparina y se volvió a cerrar. De inmediato se midió la sangre arterial con ayuda de un aparato para el análisis de gasometría sanguínea (ABL 5, Radiometer GmbH, Willich, Alemania). Luego de un tiempo mínimo de reposo de una semana, los animales pueden volver a retomar los ensayos nuevamente.

Evaluación de Ensayos y Estadística: El análisis de aparato de gasometría sanguínea entregó automáticamente los valores para $p\text{CO}_2$ y $p\text{O}_2$ de la sangre en mmHg. Los efectos de la sustancia en la presión parcial se calculan como modificaciones porcentuales frente a los valores previos sin sustancia, de manera más específica, sin vehículo. Para la evaluación estadística se comparan los valores de medición conforme a la administración de sustancias y los valores de medición simultáneos tras la aplicación del vehículo por medio del análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis *post hoc* según Dunnett. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=6$.

Parámetro cardiovascular: Método para la medición de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en conejos despiertos.

El efecto de sustancias de prueba en el sistema de circuito cardíaco se estudiará según i.v.-la administración en conejos despiertos por telemetría. Los parámetros de prueba corresponden a la modificación de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea arterial tras la administración de sustancias.

Animales de prueba: Conejos hembras (New Zealand Whites; Criador: Charles River, Kisslegg, Alemania); Peso corporal: alrededor de 3 a 5,5 kg; los animales se colocaron en jaulas para conejos especiales (B x T x H = 885 x 775 x 600 mm; Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) en aislamiento bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimentación y agua corriente a voluntad.

Preparación del ensayo: al menos 21 días antes de comenzar con el experimento, los animales fueron implantados bajo narcosis total (isoflurano 2-3%) con una unidad de telemetría (TL11M2-D70-PCT de la empresa DSI, St. Paul, Minnesota, EE.UU.) para la medición de la presión sanguínea y electrocardiograma (EKG). Para ello se introdujo el catéter de la presión de la unidad de telemetría en el *femoralis A* y este sujetó ambos electrodos biopotenciales subcutáneos en la región del esternón, de manera más específica, en la zona de la pared torácica izquierda. La unidad de envío es cocida en un bolsillo de la piel en la zona del flanco izquierdo de los animales. El registro de la señal telemétrica se realiza con el destinatario de Tipo RMC-1 (Fa. DSI). Para la compilación de datos, almacenamiento de datos y disponibilidad de datos se usará el software Paket Po-Ne-Mah (empresa DSI).

Desarrollo del ensayo: La aplicación de la sustancia, de manera más específica, del vehículo se realiza sobre el catéter venoso (V. *auricularis*). Antes de la aplicación de la sustancia, de manera más específica, del vehículo, y para los momentos definidos según la aplicación de la sustancia, de manera más específica, del vehículo, se proporcionará directamente la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea arterial (valor sistólico, diastólico y medio) por medio del sistema de telemetría calibrado y se almacenará en forma electrónica. Luego del tiempo mínimo de lavado de una semana, los animales pueden volver a someterse a los ensayos.

Evaluación de ensayos y estadística: A partir de los valores de medición para la presión sanguínea (en mmHg) y la frecuencia cardíaca (en latidos por minuto) para los momentos definidos los valores medios determinarán 10 latidos consecutivos respectivamente. Los efectos de las sustancias en los parámetros de prueba se calculan como modificaciones porcentuales frente a los valores previos sin sustancia, de manera más específica, sin vehículo. Para la evaluación estadística, los valores de medición se comparan de acuerdo con la administración de sustancias y los valores de medición en forma simultánea conforme a la aplicación del vehículo por medio del análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis post hoc según Dunnett. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=6$.

Prueba del Paso de Carbono: Método para la medición de la velocidad de tránsito gastrointestinal en ratas

Animales de prueba: Ratas macho NMRI (Criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania), Peso corporal: 30 - 35 g; los animales se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone tipo IV, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 18 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente a voluntad.

Descripción del ensayo: Antes del ensayo los animales fueron puestos en depósitos de jaulas formadas por alambre durante 20 a 24 h en ayunas. Como sustancia marcadora del tracto del paso intestinal a los animales se les aplicó una suspensión oral de carbono activo (10% carbono activo en 0,5% de solución de CMC; volumen de aplicación: 0,1 ml/10g Peso corporal). Posteriormente, se aplicó la sustancia de prueba o la solución intravenosa del vehículo, respectivamente. Dos horas después de la aplicación de la suspensión de carbono activo los animales murieron por medio de la gasificación de CO_2 . A continuación, se extrajo

el tracto intestinal del estómago hasta el intestino ciego inclusive y se estiró en un plato de vidrio, para humedecerlo con una solución de NaCl al 0,9 %. Luego, inmediatamente después del intervalo, se midió el píloro, el intestino ciego y también, el tramo de paso de la suspensión de carbono (punto más ancho).

5

Evaluación del ensayo: Para la evaluación estadística, los valores de medición se comparan de acuerdo con la administración de sustancias y los valores de medición simultáneos conforme a la aplicación del vehículo por medio del análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis *post hoc* según Dunnett. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$.

10

Prueba Rota-Rod: Método para estudiar de la coordinación motora en ratas

Animales de prueba: Ratas macho CD-1 (Criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); Peso corporal: 18 - 25 g; los animales se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone, Tipo IV, Fa. Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 18 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente a voluntad.

15

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

20

Evaluación estadística: Para la evaluación estadística, los valores de medición se comparan de acuerdo con la administración de sustancias y los valores de medición simultáneos conforme a la aplicación del vehículo por medio del análisis de variante de un factor (ANOVA de una vía) y además, a través de un análisis *post hoc* según Dunnett. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=10$.

25

Prueba de salto: Método para la investigación del potencial de dependencia física en ratas

Animales de prueba: Ratas macho NMRI (Criador: Charles River, Sulzfeld, Alemania); Peso corporal: 20 - 24 g; los animales se colocaron en jaulas estándares (jaulas Makrolone, Tipo III, empresa Ebeco, Castrop-Rauxel, Alemania) compuestas por un máximo de 6 animales bajo un ritmo de 12:12h de luz-oscuridad con alimento y agua corriente *ad libitum*.

30

35

Descripción del método: Las sustancias de prueba se aplicaron en general 7x por dos días en forma intraperitoneal. 5 aplicaciones se realizaron el primer día a las 9:00, 10:00, 11:00, 13:00 y 15:00 horas y el segundo día a las 9:00 y 11:00 horas. Las 3 primeras aplicaciones se efectuaron en dosis crecientes (esquema de dosis) y luego, nuevamente en la dosis de la tercera. La abstinencia se precipitó con Naloxona 30 mg/kg (i.p.) 2 horas después de la última administración de sustancias. Inmediatamente después, los animales se colocaron en forma aislada en cajas de observación transparentes (altura 40 cm, diámetro 15 cm) y se contabilizaron las reacciones de salto durante 15 minutos en periodos de 5 minutos. Se administró morfina en una dosis a modo de comparación/estándar. La cuantificación de la abstinencia se implementó sobre el número de saltos de 0 a 10 minutos. Luego se aplicó Naloxona. Se determinó el número de animales por grupo con más de 10 saltos/10 minutos y se documentaron como los "animales con % positivo". Además de ello, se calculó la frecuencia de saltos promedio en el grupo.

Evaluación estadística: La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a diferencias estadísticas significativas entre los grupos de dosis y los grupos de control con vehículo, respectivamente, se realizó, de preferencia, por medio de una prueba exacta de Fisher para el parámetro de "animales con % positivo" y, también, por medio de una prueba de Kruskal-Wallis para el parámetro de "frecuencia de salto", de preferencia, como se describe en la sección experimental. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=12$.

Referencia: Saelens JK, Arch Int Pharmacodyn 190: 213-218, 1971

Preferencia de Sitio Acondicionado: Método para estudiar la posible inducción de una dependencia/adicción mental en ratas

Descripción del método: Para la investigación de la preferencia del sitio vea: Tzschentke, T.M., Bruckmann, W. and Friderichs, F. (2002) Lack of sensitization during place conditioning in rats is consistent with the low abuse potential of tramadol. Neuroscience Letters 329, 25-28.

Evaluación estadística: La evaluación de los hallazgos experimentales en cuanto a las diferencias estadísticas significativas en la preferencia de los animales por la sustancia activa de manera más específica, el vehículo, se realizó, de preferencia, por medio de la Prueba t por pares. Debido a lo anterior, el nivel de significancia se fija en $p < 0,05$. Por lo general, el tamaño de los grupos fue de $n=8$.

Tabla 1a: Resumen de los datos farmacológicos para el ejemplo de AMD-6^{cis}

Sistema de prueba	Parámetro de medición	Hallazgo ¹	Factor de Intervalos ²
Receptor ORL1	Afinidad de unión	Ki = 0,030 µM	---
Unión del receptor opioide µ	Afinidad de unión	Ki = 0,138 µM	---
Chung, ratas	Inhibición del dolor neuropático en mononeuropatía (separación del efecto antialodínico y antinociceptivo)	ED ₅₀ = 9 µg/kg i.v.; hasta la dosis de prueba más alta (21,5 µg/kg i.v.): No hay efecto antinociceptivo en el tejido sano.	---
Bennett, ratas	Inhibición del dolor neuropático en la mononeuropatía	ED ₅₀ = 7 µg/kg i.v.	---
STZ, ratas	Inhibición del dolor neuropático en la polineuropatía diabética	ED ₅₀ de alrededor de 1 µg/kg i.v.; hasta la dosis de prueba más alta (10 µg/kg i.v.): No hay efecto antinociceptivo en los animales de control no neuropáticos.	---
Tail-flick, ratas	Inhibición del dolor agudo (dolor nociceptivo)	NOEL: 1 mg/kg i.v. de manera más específica, 4,64 mg/kg i.v. en la intensidad reducida del rayo caliente	220 – 1000x
Análisis de gasometría sanguínea, ratas	Depresión respiratoria medida como aumento del pCO ₂ arterial y caída del pO ₂ arterial	NOEL: 1 mg/kg i.v.	220x
Circuito cardíaco, conejos	Presión sanguínea arterial y frecuencia cardíaca	NOEL: 1 mg/kg i.v.	220x
Paso de carbono, ratas	Tránsito gastrointestinal	NOEL: 3 mg/kg i.v.	660x
Prueba RotaRod, ratas	Coordinación motora	NOEL: ≥10 mg/kg i.v.	>2200x
Prueba Jumping, ratas	Dependencia corporal / Síntomas de abstinencia	NOEL: 10 mg/kg i.p.	2200x
Preferencia de sitio, ratas	Dependencia mental	NOEL: ≥13,8 mg/kg i.p.	>3000x

¹) NOEL (= Nivel de Efecto no Observado) determina la dosis superior sin hallazgos (es decir, dosis sin efecto significativo)

5 ²) Los factores de intervalos se calcularon como cuociente a partir de NOEL y un ED₅₀ⁿ intermedio a partir de los modelos de neuropatía (en este caso: 4,5 µg/kg)

Tabla 1b: Resumen de los datos farmacológicos para el ejemplo de AMD-7^{cis}

Sistema de prueba	Parámetro de medición	Hallazgo ¹	Factor de Intervalos ²
Receptor ORL1	Afinidad de unión	Ki = 0,070 µM	---
Unión del receptor opioide µ	Afinidad de unión	Ki = 0,450 µM	---
Chung, ratas	Inhibición del dolor neuropático en mononeuropatía (separación del efecto antialodínico y antinociceptivo)	ED ₅₀ = 88 µg/kg i.v.; no hay efecto antinociceptivo en el tejido sano. (dosis de prueba: 100 µg/kg i.v.)	---
STZ, ratas	inhibición des dolor neuropático en la polineuropatía diabética	68% MPE en 100 µg/kg i.p.; no hay efecto antinociceptivo animales de control no neuropáticos.	---
Tail-flick, ratas	inhibición del dolor agudo (dolor nociceptivo)	NOEL: ≥10 mg/kg i.v.	>110x
Análisis de gasometría sanguínea, ratas	Depresión respiratoria medida como aumento del pCO ₂ arterial y caída del pO ₂ arterial	NOEL: 1 mg/kg i.v.	11x
Circuito cardíaco, conejos	Presión sanguínea arterial y frecuencia cardíaca	NOEL: ≥3 mg/kg i.v.	>34x
Paso de carbono, ratas	Tránsito gastrointestinal	NOEL: 1 mg/kg i.v.	11x
Prueba RotaRod, ratas	Coordinación motora	NOEL: 10 mg/kg i.v.	110x
Prueba Jumping, ratas	Dependencia corporal / Síntomas de abstinencia	NOEL: ≥10 mg/kg i.p.	>110x
Preferencia de sitio, ratas	Dependencia mental	NOEL: ≥20 mg/kg i.p.	>220x

¹) MPE (= Maximum Possible Effect) determina la dimensión del efecto máximo posible; NOEL (= Nivel de Efecto no Observado) determina la dosis superior sin hallazgos (es decir, dosis sin efecto significativo)

5 ²) Los factores de intervalos se calcularon como cuociente a partir de NOEL y un ED₅₀ⁿ intermedio a partir de los modelos de neuropatía (en este caso: 88 µg/kg)

Conclusión: Para la demostración de las sorprendentes propiedades farmacológicas, se seleccionaron los compuestos de acuerdo con la invención a partir de los Ejemplos **AMD-6^{cis}** y **AMD-7^{cis}**. Esta se refiere a los del receptor ORL1- y receptor opioide μ altamente afines con una relación de la afinidad del receptor ORL1 con el receptor μ -opioide de alrededor de 5 de manera más específica, cerca de 6. Los ejemplos **AMD-6^{cis}** y **AMD-7^{cis}** establecen que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una eficacia muy alta contra el dolor neuropático (en este caso: ED_{50}^n entre 1 y 10 $\mu\text{g/kg}$ i.v. de manera más específica, 88 $\mu\text{g/kg}$ i.v.). Por el contrario, en las dosis del modelo de dolor agudo, que fueron de 100 hasta 1000 veces más altas como en las dosis efectivas del modelo de neuropatía, no se observó un efecto anti-nociceptivo significativo. Del mismo modo, en el modelo con animales para la investigación de efectos secundarios en dosis de 11 hasta más de 3000 veces más altas, no se observaron efectos secundarios típicamente opioides significativos (como depresión respiratoria, reducción de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca, estreñimiento, efectos del sistema nervioso central, dependencia física, dependencia mental / adicción).

Tabla 2: Estudio general sobre las características farmacológicas, de manera más específica, farmacodinámicas de otros ejemplos

Compuesto	Ki (ORL ₁) [μM]	Ki (μ) [μM]	Chung, ratas	Tail-flick, ratas	Análisis de gasometría sanguínea, ratas	Paso de carbono, ratas	RotaRod, ratas	$t_{1/2}$, ratas, 100 $\mu\text{g/kg}$, i.v. // Duración del efecto fármaco-dinámico (Dosis)
AMD-6^{cis}	0,030	0,138	$ED_{50} = 9$ $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL ² = 1000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL = 1000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL = 3000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL: ≥ 10000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	8 h // $>> 5$ h (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.)
AMD-1^{cis}	0,018	0,032	18%MPE en 100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL > 100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL = 1000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	No realizado	No realizado	no determinado // no determinado
AMD-2^{cis}	0,017	0,05	35%MPE en 100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL > 1000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	No realizado	NOEL = 4600 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	No realizado	no determinado // de alrededor de 3 h (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.)
AMD-3^{cis}	0,016	0,059	42%MPE en 100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL > 1000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	No realizado	NOEL = 3000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL: ≥ 10000 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	no determinado // de alrededor de 3 h (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.)
AMD-4^{cis}	0,003	0,009	20%MPE en 100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL > 100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	NOEL = 300 $\mu\text{g/kg}$ i.v.	No realizado	No realizado	no determinado // 1 - 3 h (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.)

AMD-7 ^{cis}	0,070	0,450	ED ₅₀ = 88 µg/kg i.v.	NOEL ≥ 10000 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.	NOEL = 10000 µg/kg i.v.	3 h // de alrededor de 3 h (100 µg/kg i.v.)
----------------------	-------	-------	----------------------------------	-------------------------	------------------------	------------------------	-------------------------	---

¹⁾ Relación de afinidad de ORL1/µ definida como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(µ)}]

²⁾ NOEL (= Nivel de Efecto no Observado) indica la dosis superior sin hallazgos (es decir, dosis sin efectos considerables)

Conclusión: Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una muy buena eficacia contra el dolor neuropático. De manera sorprendente, en las dosis del modelo de dolor agudo, propiamente tal, que fueron desde alrededor de 10 hasta más de 100 veces mayor que las dosis efectivas en el modelo de neuropatía, no se observaron, por el contrario, efectos antinociceptivos significativos. Del mismo modo, en forma sorprendente en el modelo de efectos secundarios con animales (por ejemplo, análisis de gasometría sanguínea, paso de carbono gastrointestinal y prueba de RotaRod) con dosis de 10 veces hasta más de 300 veces mayor, no se observaron efectos secundarios típicamente opioides significativos.

Tabla 3: Comparación de cis- y trans-espiroamina

Compuesto	K _i (ORL ₁) [µM]	K _i (µ) [µM]	Chung, ratas	Tail-flick, ratas	Análisis de gasometría sanguínea, ratas
AMD-6 ^{cis}	0,030	0,138	ED ₅₀ = 9 µg/kg i.v.	NOEL ² = 1000 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.
AMD-6 ^{trans}	0,002	0,008	NOEL ≥ 100 µg/kg i.v.	ED ₅₀ = 640 µg/kg i.v.	NOEL = 300 µg/kg i.v.
AMD-7 ^{cis}	0,070	0,450	ED ₅₀ = 88 µg/kg i.v.	NOEL ² ≥ 10000 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.
AMD-7 ^{trans}	0.001	0.001	No realizado	54%MPE en 31.6 µg/kg i.v.	No realizado
AMN-2 ^{cis}	0,012	0,031	ED ₅₀ = 895 µg/kg i.v.	NOEL = 1000 µg/kg i.v.	No realizado
AMN-2 ^{trans}	0,0004	0,0005	27%MPE en 30 µg/kg i.v.	60%MPE en 100 µg/kg i.v.	No realizado

¹⁾ Relación de afinidad de ORL1/µ definida como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(µ)}]

²⁾ NOEL (= Nivel de Efecto no Observado) indica la dosis superior sin hallazgos (es decir, dosis sin efectos considerables)

Conclusión: De manera sorprendente, sólo la cis-espiroamina de acuerdo con la invención (en este caso, el ejemplo de AMD-6^{cis} y el ejemplo de AMN-2^{cis}) muestran una buena eficacia contra el dolor neuropático en el efecto antinociceptivo simultáneamente faltante en el dolor agudo. Del mismo modo, en el modelo de efectos secundarios con animales (como ejemplo, en este caso, el análisis de gasometría sanguínea) en dosis muchas veces más altas, no se observaron efectos secundarios típicamente opioides significativos. La respectiva trans-espiroamina (en este caso, ejemplo comparativo AMD-6^{trans} y ejemplo

77

comparativo **AMN-2^{trans}**), por el contrario, no muestran diferencias entre las dosis, que sean efectivas contra el dolor neuropático, de manera más específica, contra el dolor agudo. Asimismo, no se observó una diferencia para las dosis donde aparecen efectos secundarios típicamente opioides (como ejemplo, en este caso, análisis de gasometría sanguínea). En este sentido, **AMD-5^{cis}**, de manera más específica, **AMD-6^{cis}** presentan las mayores diferencias en el efecto analgésico más alto posible al compararlos en su totalidad.

Tabla 4: Comparación con cis-espiroamina y cis-espiroéter

Compuesto	Ki (ORL ₁) [μM]	Ki (μ) [μM]	Chung, ratas	Tail-flick, ratas de manera más específica, ratas*
AMN-2 ^{cis}	0,012	0,031	ED ₅₀ = 895 μg/kg i.v.	NOEL ² = 1000 μg/kg i.v.
Éter-2 ^{cis}	0,031	0,092	17%MPE en 100 μg/kg i.v	78%MPE en 1000 μg/kg i.v.*
Éter-1 ^{cis}	0,06	0,12	28%MPE en 100 μg/kg i.v	33%MPE en 1000 μg/kg i.v.

¹) Relación de afinidad de ORL1/μ definida como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]
²) NOEL (= Nivel de Efecto no Observado) indica la dosis superior sin hallazgos (es decir, dosis sin efectos considerables)

Conclusión: De modo sorprendente, sólo la cis-espiroamina de acuerdo con la invención (en este caso, ejemplo de **AMN-2^{cis}**) muestra una buena eficacia contra el dolor neuropático en el efecto antinociceptivo simultáneamente faltante en el dolor agudo. Del mismo modo, en el modelo de efectos secundarios con animales (como ejemplo, en este caso, el análisis de gasometría sanguínea) en dosis muchas veces más altas, no se observaron efectos secundarios típicamente opioides significativos. Por el contrario, el cis-espiroéter (en este caso, ejemplo comparativo **Éter-2^{cis}** y ejemplo comparativo **Éter-1^{cis}**) no muestran diferencias claras entre las dosis que son efectivas contra el dolor neuropático, de manera más específica, contra el dolor agudo.

Tabla 5: Comparación de **AMD-5^{cis}** (base libre) y **AMD-6^{cis}** (citrato-sal)

Compuesto	Ki (ORL ₁) [μM]	Ki (μ) [μM]	Chung, ratas	Tail-flick, ratas
AMD-5 ^{cis}	0,030	0,138	ED ₅₀ = 17 μg/kg i.v.	NOEL ² = 30000 μg/kg i.p.
AMD-6 ^{cis}	0,020	0,117	ED ₅₀ = 9 μg/kg i.v.	NOEL > 10000 μg/kg i.v.

¹) Relación de afinidad de ORL1/μ definida como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]
²) NOEL (= Nivel de Efecto no Observado) indica la dosis superior sin hallazgos (es decir, dosis sin efectos considerables)

Conclusión: Una comparación de **AMD-5^{cis}** (base libre) y **AMD-6^{cis}** (citrato-sal) no arrojó diferencias relevantes en las propiedades farmacológicas de base y sal.

Tabla 6: Comparación de la afinidad entre los receptores aislados

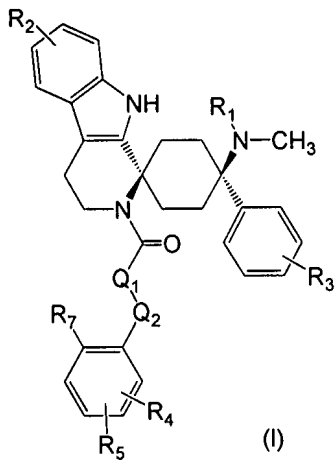
	ORL1		Opioide μ		Opioide k		Opioide d		Dolor, ratas	
									Agudo (tail flick)	Neuropático (SNL [Chung])
	Ki *	EC ₅₀ **	Ki	EC ₅₀	Ki	EC ₅₀	Ki	EC ₅₀	ED ₅₀ rata %MPE (@μg/kg)	[μg/kg]
AMD-3 ^{cls}	16	102 / 92%	59	1112 / 82%	160	874 / 42%	6,7	41 / 92%	0% (1000) 73% (10000)	106
AMD-3 ^{trans}	14	16 / 81%	12	13 / 66%	49	- / 55%	8	- / 87%	0% (1000)	20% (100)
AMD-5 ^{cls}	30	76 / 106%	138	300 / 63%	768	1035 / 30%	38	463 / 78%	0% (1000) 58% (10000)	9,2
AMD-6 ^{trans}	3	47 / 104%	8	79 / 97%	19	59 / 88%	6	19 / 126%	640	400
AMD-7 ^{cls}	70	50 / 90%	450	49 / 94%	542	1170 / 85 %	791	2684 / 106 %	0 % (10000)	88
AMD-7 ^{trans}	1	16 / 90%	1	3 / 88%	4	29 / 64 %	1	5 / 82 %	54 % (31.6)	No realizada
	* Radio-binding assay - Ki en nM									
	**Ensayo GTPgammaS - EC50 en nM y eficacia relativa en %									

Ki [nM]

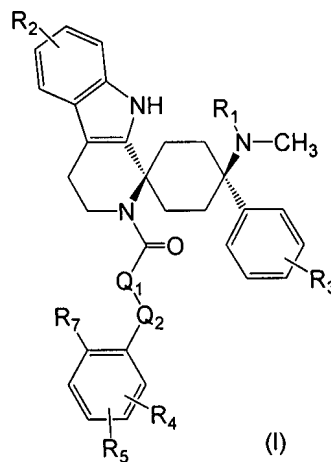
EC₅₀ [eff. %]

REIVINDICACIONES:

1. Compuestos derivado de derivados de cis-tetrahidro-espiro(ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina, CARACTERIZADOS porque comprenden compuestos de fórmula general (I),



en donde



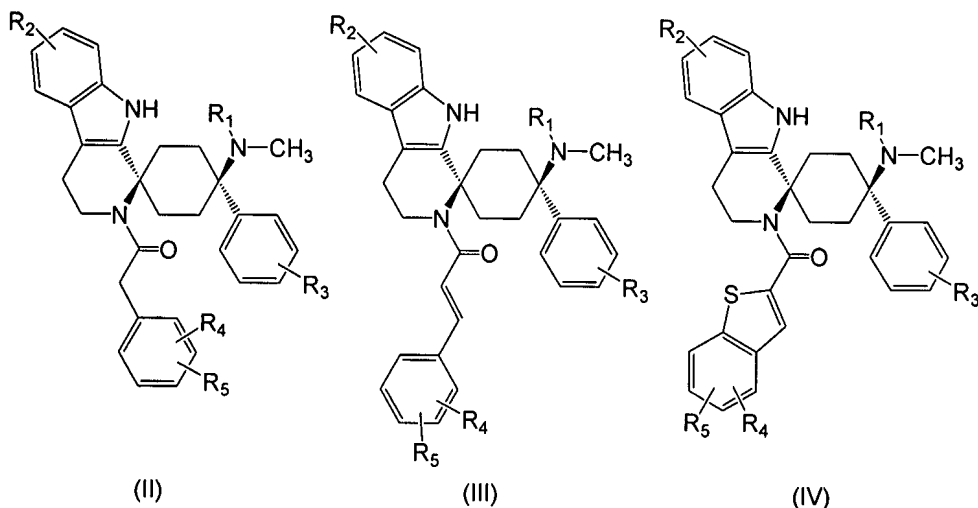
en donde

- R₁ es -H o CH₃;
- R₂ es -H o -halógeno;
- R₃ es -H o -halógeno;
- R₄ es -H, -halógeno u -O alquilo C₁₋₃;
- R₅ es -H, -halógeno u -O alquilo C₁₋₃;
- Q₁-Q₂- forman el grupo -CH₂- o -CR₆=CH-; y

R₆ y R₇ pueden ser -H al mismo tiempo, o bien, juntos forman un anillo de cinco elementos sobre el puente -S-;

en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

2. Compuestos según la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es un compuesto de la fórmula general (II), (III) o (IV):



en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

3. Compuestos según la Reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO porque R_2 es -H y/o R_3 es -F.
4. Compuesto conforme a una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque, R_4 y R_5 son ambas -H o ambas son -OCH₃.
5. Compuestos conforme a una de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque se selecciona a partir del grupo formado los compuestos que se seleccionan a partir del grupo formado por
- (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
 - 2-(4-clorofenil)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)etanona;
 - Benzo[b]tiofen-2-il((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)metanona;
 - 1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-2-(4-fluorofenil)etanona;
 - (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;

- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-1-((1s,4s)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)etanona;
- (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-2-feniletanona;
- (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-2-feniletanona; y
- (E)-1-((1s,4s)-4-(Dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;

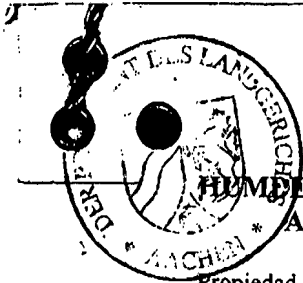
en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones de la 1 a la 5, CARACTERIZADO porque pueden ser empleados como productos farmacéuticos.
7. Combinación farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según una de las reivindicaciones de la 1 a la 5.
8. Combinación farmacéutica según la Reivindicación 7, CARACTERIZADA porque
 - Es sólida, líquida o pastosa; y/o
 - El compuesto conforme a una de las reivindicaciones de la 1 a la 5 en una cantidad que contiene de 0,001 hasta 99 % en peso, en relación con el peso total de la combinación.

9. Formulaci3n farmac3utica, CARACTERIZADA porque contiene la combinaci3n farmac3utica seg3n la Reivindicaci3n 7 u 8.
10. Formulaci3n seg3n la Reivindicaci3n 9, CARACTERIZADA porque se elabora para la administraci3n de m3ximo una vez al d3a.
11. Formulaci3n seg3n la Reivindicaci3n 9 3 10, CARACTERIZADA porque se elabora para la administraci3n sist3mica.
12. Formulaci3n seg3n la Reivindicaci3n 11, CARACTERIZADA porque se elabora para la administraci3n oral.
13. Formulaci3n conforme a una de las reivindicaciones de la 9 a la 12, CARACTERIZADA porque contiene el compuesto seg3n una de las reivindicaciones de la 1 a la 5 en una dosis tan reducida que en el tratamiento del dolor agudo esta no tiene un efecto significativo.
14. Formulaci3n seg3n la Reivindicaci3n 12 3 13, CARACTERIZADA porque contiene el compuesto seg3n una de las reivindicaciones de la 1 a la 5 en una dosis en el campo de 1,0 µg hasta 10 mg, en relaci3n con el peso molecular de la base libre.
15. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 5, CARACTERIZADO porque puede ser empleado en el tratamiento del dolor neurop3tico y/o cr3nico.
16. Compuesto seg3n la Reivindicaci3n 15, CARACTERIZADO porque se administra como m3ximo una vez al d3a.

Resumen:

La invención se refiere a los derivados de amina cis-tetrahydro-espiro(ciclohexán-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4, los cuales tienen efecto sobre el sistema de nociceptina/receptor ORL-1 y también sobre el sistema receptor opioide μ , y que se presentan de manera más específica, por medio de una eficacia selectiva en el tratamiento del dolor crónico (entre otros, el dolor inflamatorio, el dolor visceral, el dolor de tumores, de preferencia, el dolor neuropático), sin mostrar al mismo tiempo una eficacia pronunciada en el dolor nociceptivo agudo.



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS
Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL** domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE IS REQUIRED.

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, enseñanzas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, designs, commercial names; License health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL** from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 28th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH
Signature _____
Dr. Paques **Dr. Helfeldt**
(Managing Director) (Head of Patent Deptm.)

34

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS**

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy ~~28~~ de ~~Ago.~~ de 2002
compareció(eron) personalmente
Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH
es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this ~~28th~~ day of ~~August~~ before me, a Notary
Public of Aachen, ~~Germany~~ personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has the legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this 28 day of August, 2002.
personally appeared

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt.

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

Grunenthal GmbH.

I Certify:

a) That

Grunenthal GmbH.

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of
Germany.

b) That the domicile of said corporation/company
is

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Germany.

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the object set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt.

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This day of

ASSIGNMENT

CESION

The undersigned

El abajo firmado(s)

see encl.

Ver anexo

Domiciled in

Domiciliado(s) en

see encl.

Ver anexo

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

Declara bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

Cis-Tetrahydrospiro(cyclohexane-1,1'pyrido[3,4-B]indol)-4-amine derivatives

Derivados de cis-tetrahidro-espiro(ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol)-4-amina
(Prioridad: EP 10 007 822.9 de 28 de Julio de 2010)

(Priority: EP 10 007 822.9 of July 28, 2010)

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

Grünenthal GmbH

Grünenthal GmbH

Domiciled in

Domiciliada en

Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Federal Republic of Germany

Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Alemania

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

COLOMBIA

Dr. Klaus LINZ
German Citizen
Huppenbergstrasse 36B
53343 Wachtberg
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Dr. Saskia ZEMOLKA
German Citizen
Am Kupferofen 3
52066 Aachen
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Dr. Bert NOLTE
German Citizen
Windheckenweg 29
53902 Bad Münstereifel
Federal Republic of Germany

23/11/2012 B. N

(Date, Signature)

Dr. Stefan SCHUNK
German Citizen
Maargasse 20
52080 Aachen
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Prof. Dr. Hans SCHICK
German Citizen
Parkstraße 36
13086 Berlin-Weißensee
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

27

Dr. Klaus LINZ
German Citizen
Huppenbergstrasse 36B
53343 Wachtberg
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Dr. Saskia ZEMOLKA
German Citizen
Am Kupferofen 3
52066 Aachen
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Dr. Bert NOLTE
German Citizen
Windheckenweg 29
53902 Bad Münstereifel
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Dr. Stefan SCHUNK
German Citizen
Maargasse 20
52080 Aachen
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Prof. Dr. Hans SCHICK
German Citizen
Parkstraße 36
13086 Berlin-Weißensee
Federal Republic of Germany


Berlin, 26.11.2012

(Date, Signature)

Dr. Klaus LINZ
German Citizen
Huppenbergstrasse 36B
53343 Wachtberg
Federal Republic of Germany

19.11.2012 Klaus Linz
(Date, Signature)

Dr. Saskia ZEMOLKA
German Citizen
Am Kupferofen 3
52066 Aachen
Federal Republic of Germany

19.11.2012 Saskia Zemolka
(Date, Signature)

Dr. Bert NOLTE
German Citizen
Windheckenweg 29
53902 Bad Münstereifel
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Dr. Stefan SCHUNK
German Citizen
Maargasse 20
52080 Aachen
Federal Republic of Germany

26.11.2012 Stefan Schunk
(Date, Signature)

Prof. Dr. Hans SCHICK
German Citizen
Parkstraße 36
13086 Berlin-Weißensee
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GRÜNENTHAL GMBH
Corporate Patents
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 12 November 2012 (12.11.2012)			
Applicant's or agent's file reference GRA 3512-PCT			
International application No. PCT/EP2011/003771		International filing date (day/month/year) 27 July 2011 (27.07.2011)	
IMPORTANT NOTIFICATION			
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address SCHICK, Schick Parkstrasse 36 13086 Berlin-Weissensee Germany		State of Nationality DE	
		State of Residence DE	
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address SCHICK, Hans Parkstrasse 36 13086 Berlin-Weissensee Germany		State of Nationality DE	
		State of Residence DE	
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Rochaix Thomas e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06	
Facsimile No. +41 22 338 89 70			
Form PCT/IB/306 (January 2009)		1/KFYPS46HSASA40	

90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 008130
		Bogotá D.C., Enero 28 de 2013 - 10:57:30

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA					NI 830.000.228
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452445512	28/01/2013	1.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-014969- -00000-0000
Fecha: 2013-01-28 14:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 92

PATENTE:
PATENTE: PCT/EP2011/003771

91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 008131
		Bogotá D.C., Enero 28 de 2013 - 10:57:30

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA					NI 830.000.228
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452445512	28/01/2013	1.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
6 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	180.000.00
				\$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-014969- -00000-0000
Fecha: 2013-01-28 14:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

EXCEDENTE DE REIVINDICACION:
PATENTE: PCT/EP2011/003771

92

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-014969-00000-0000

Fecha: 2013-01-28 14:03:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

PI02-F08 (2009-11-10)