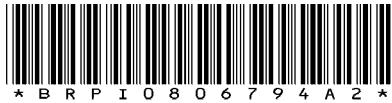


República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0806794-5 A2



* B R P I 0 8 0 6 7 9 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 19/02/2008
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)

(51) Int.CI.:
C07D 471/10
C07D 495/10
C07D 491/107
A61K 31/407
A61P 25/00

(54) Título: DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO

(30) Prioridade Unionista: 22/02/2007 DE 102007009319.7

(73) Titular(es): Grünenthal GMBH

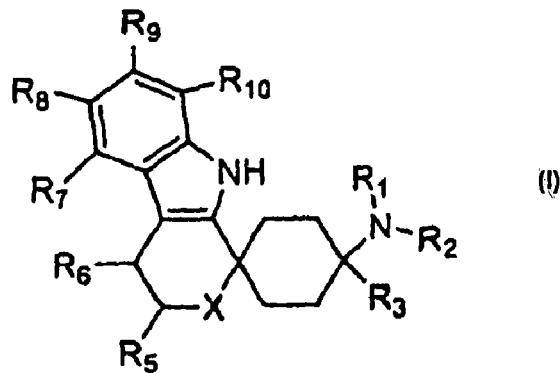
(72) Inventor(es): Derek Saunders, Sonja Steufmehl, Stefan Schunk, Stephanie Harlfinger

(74) Procurador(es): Guerra ADV.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008001271 de
19/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/101660 de
28/08/2008

(57) Resumo: DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO. A presente invenção se relaciona com os derivados de cíclohexano espiro cíclico, o processo para sua fabricação, o medicamento que contem estes compostos e o uso dos derivados de cíclohexano espiro cíclico para fabricar medicamentos.



DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO

A presente invenção diz relação com derivados de ciclohexano espiro cílicos, os processos para sua elaboração, os medicamentos que contém estes compostos e o uso dos derivados de ciclohexano espiro cílicos para a elaboração de medicamentos.

O heptadecapéptido nociceptina é um ligando endógeno do receptor ORL1 (do inglês para Receptor Opioide Similar) (Meunier et al., *Nature* 377, 1995, pág. 532-535), que pertence à família dos receptores de Opioide e que se pode encontrar em varias regiões do cérebro e da medula espinal, e o qual possui uma alta afinidade com o receptor ORL1. O receptor ORL1 é homólogo aos receptores de Opioide μ , κ e δ e a seqüência de amino ácidos do péptido nociceptina é muito similar à do péptido de Opioide conhecido. A ativação do receptor induzida pela nociceptina se logra mediante a união com proteínas $G_{i/o}$ para inibir a adenilatciclase (Meunier et al., *Nature* 377, 1995, págs. 532-535).

Depois de uma aplicação inter cérebro ventricular, o péptido nociceptina mostra uma atividade pronociceptiva e hiperalgésica em distintos modelos de animais (Reinscheid et al., *Science* 270, 1995, págs. 792-794). Estes resultados podem explicar a inibição da analgesia induzida por estresse (Mogil et al., *Neuroscience* 75, 1996, págs. 333-337). De este modo, também se pode demonstrar a atividade ansiolítica da nociceptina (Jenck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

Por outro lado, também se pode demonstrar um efeito antinociceptivo da nociceptina em distintos modelos de animais, em especial depois da aplicação intratecal. A nociceptina tem um efeito antinociceptivo em distintos modelos de dores, por exemplo, na prova da sacudida da cola (o Tail Flick) em ratas (King et al., *Neurosci.*

Lett., 223, 1997, 113-116). Em modelos para dores neuropáticos também se poderia demonstrar uma ação antinociceptivo, que é especialmente interessante na medida em que aumenta a eficácia da nociceptina depois da axotomía dos nervos espinhais.

Isto se contrapõe aos Opioide clássicos, cuja eficácia diminui sob estas condições

5 (Abdulla e Smith, J. Neurosci., 18, 1998, págs. 9685-9694).

Ademais, o receptor ORL1 também participa na regulação de outros processos psicológicos e patosicológicos, entre os quais se pode mencionar aprendizado e

formação da memória (Manabe et al., Nature, 394, 1997, págs. 577-581),

capacidade auditiva (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, págs. 1858-1864) como

10 também um sem número de outros processos. Num artigo de Calo et al. (Br. J.

Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) se entrega una vista geral sobre as indicações o

processos biológicos, nos que o receptor ORL1 cumpre o teria maiores

possibilidades de cumprir uma função. Entre outros se nomeia: a analgesia, a

estimulação e regulação da ingestão de alimentos, a influencia sobre os μ -agonistas

15 como a morfina, o tratamento da síndrome de abstinência, a redução do potencial de

adição aos Opioide, ansiolises, modulação da atividade motora, transtornos da

memória, epilepsia; modulação da distribuição de neurotransmissores, em especial,

de glutamato, serotonina e dopamina, e com as doenças neuro degenerativas; a

influencia do sistema cardiovascular, produto de uma ereção, diureses,

20 antinatriuresis, equilíbrio de eletrólitos, pressão arterial, doenças por acumulação de

líquido, motilidade intestinal (diarréia), efeitos relaxantes sobre as vias aéreas,

reflexo de micção (incontinência urinaria). Ademais se analisa o uso de agonistas e

antagonistas como anoréxicos, analgésicos (também em administração conjunta

com Opioide) ou nootrópicos.

25 Em consequência, existem múltiplas possibilidades de uso dos compostos, que se

relacionam com o receptor ORL1 e o ativam ou inibem. Ademais de estes, os receptores de Opioide, como o receptor μ , e também os outros subtipos de estes receptores de Opioide δ e κ , jogam um importante papel tanto no campo da terapia da dor, como também no que respeita às indicações mencionadas. Pelo tanto, é 5 conveniente quando a combinação também exerce efeitos sobre estes receptores Opioide.

Em WO 2004043967 se dão a conhecer derivados de ciclohexano espiro cílicos que tem uma grande afinidade com o receptor ORL1, pero também com o receptor de μ -opioide. Em WO 2004043967 também se descreve de maneira genérica 10 compostos nos que R^1 e R^2 Formam um anel; sem embargo, não se dão a conhecer exemplos de compostos com este elemento estrutural. Só se entregam exemplos de compostos nos que R^1 e R^2 significam H ou CH_3 , em donde ao menos uno dos resíduos R^1 e R^2 significa H. Estes compostos, como os demonstram os dados correspondentes, possuem uma grande afinidade com o μ -opioide o com o receptor 15 ORL1.

A estabilidade metabólica é uma característica decisiva no que respeita à efetividade e, com isto, também ao êxito não desenvolvimento de um medicamento. Os compostos que se dão a conhecer como exemplos em WO 2004043967, se desintegram no organismo mediante n-desmetilação, entre outros. Estes 20 metabolitos, por sua parte, voltam a ser biologicamente ativos.

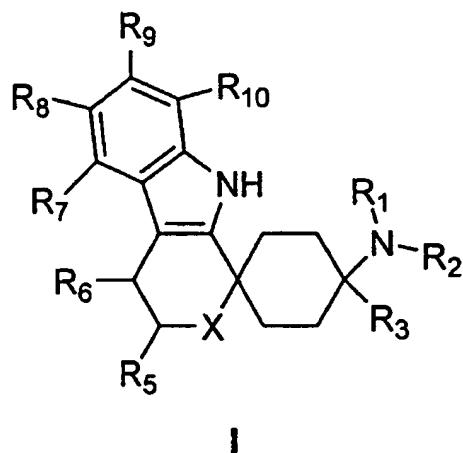
No desenvolvimento de medicamentos se devem analisar em forma completa os metabolitos ativos; pelo tanto, convém desenvolver compostos que formem menos metabolitos.

A presente invenção tem como finalidade por a disposição medicamentos que atuam 25 numa forma considerável sobre o sistema receptor de nociceptina/ORL1 e que

apresentem uma maior estabilidade metabólica que a dos compostos descritos em WO 2004043967.

De maneira surpreendente se descobriu que certos compostos, que, em realidade, se descrevem de maneira genérica em WO 2004043967, però que não se explicam mediante exemplos, apresenta uma maior estabilidade metabólica que a dos exemplos de compostos que ali se descrevem.

Por conseguinte, a matéria da invenção são os derivados de ciclohexano espiro cílicos da fórmula geral I,



10 onde,

R¹ e R² em forma conjunta formam um anel e reapresentam –CH₂CH₂CH₂– o – CH₂CH₂CH₂CH₂–

o bem,

R¹ e R² significam H;

15 R³ é alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; arilo ou heteroarilo seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou cicloalquilo C₃₋₈, unido mediante grupo alquilo C₁₋₃, seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R⁵ é =O; H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R⁶ é H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla, arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo, unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

o R⁵ e R⁶ em forma conjunta significam (CH₂)_n con n= 2, 3, 4, 5 ó 6, em donde cada átomo de hidrogeno também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN ó alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente significam H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

em donde R¹³ é H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo

C_{3-8} , seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo unido mediante alquilo C_{1-3} , não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

5 R^{14} e R^{15} em forma independente significam H; alquilo C_{1-5} , seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla, o cicloalquilo C_{3-8} , seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou

10 heteroarilo unido mediante alquilo C_{1-3} , não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

o R^{14} e R^{15} em forma conjunta formam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

onde R^{16} é H; alquilo C_{1-5} saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado,

15 não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

X significa O, S, SO, SO_2 o NR^{17} ;

R^{17} é H; alquilo C_{1-5} , saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado; COR¹² o SO_2R^{12} ,

onde R^{12} é H; alquilo C_{1-5} , seja saturado ou não saturado, ramificado ou não

20 ramificado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; arilo ou heteroarilo, seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo unido mediante alquilo C_{1-3} , seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; OR¹³; $NR^{14}R^{15}$; em

25 forma do racemato; dos enantiómeros, diastereómeros, mesclas de enantiómeros ou

diastereómeros ou de um enantiómeros ou Diastereómero; dos ácidos ou cátions fisiologicamente compatíveis com as bases e/ou sais;

Ao unir distintos resíduos, por exemplo, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰, como também ao unir resíduos com seus substituintes, como por exemplo, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³ o COOR¹³, 5 um substituinte, por exemplo, R¹³, pode adotar distintos significados para dos o más resíduos, por exemplo, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰, dentro de una sustância.

Os compostos conforme à invenção mostram um bom enlace com o receptor ORL-1 e também com o receptor de μ -opioide.

No sentido da presente invenção, os termos “alquilo C₁₋₈”, “alquilo C₁₋₅” e “alquilo C₁₋₃”

10 compreendem resíduos de hidrocarburo acíclicos, saturados ou não saturados, que podem ser de cadeia reta ou ramificada, como também não substituídos ou substituídos em forma simples ou múltipla con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, ou bem, 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, ou bem, 1, 2 ó 3 átomos de C, aliás, alcanilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ e alquinilo C₂₋₈, ou bem, alcanilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅ e alquinilo C₂₋₅, o 15 bem, alcanilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ e alquinilo C₂₋₃. Ademais, os alquenilos apresentam ao menos um enlace duplo C-C e os alquinilos, ao menos um enlace triple C-C. De preferência, o alquilo se seleciona a partir do grupo que compreende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinil), etinil, propenilo (-CH₂CH=CH₂, 20 -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propenilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1 dimetiletilo, 1,1 dimetilpropilo, butenilo, butenilo, pentenilo, pentenilo, hexilo, hexenilo, heptilo, heptenilo, heptenilo, octilo, octenilo ou octenilo. No sentido da presente invenção, metilo, etilo, n-propilo e n-butilo são de especial preferência.

Para o propósito da presente invenção, o termo “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃₋₈”

25 comprehende hidrocarburos cíclicos con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, em

dondos hidrocarburos podem ser saturados ou não saturados (mais não aromáticos), não substituídos ou substituídos em forma simples ou múltipla. De preferência, o cicloalquilo C₃₋₆ se seleciona a partir do grupo que compreende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 5 ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo e ciclooctenilo. De especial preferência no sentido da presente invenção são o ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo.

Sob o conceito (CH₂)₃₋₆ se deve entender –CH₂-CH₂-CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- e –CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

O termo “arilo” no sentido da presente invenção significa sistemas de anéis 10 carbocíclicos com ao menos um anel aromático, mas sem heteroátomos em só um dos anéis, entre outros, fenilo, naftilo e fenantenilo, fluoroantenilo, fluoroenilo, indanilo, tetralinilo. Os resíduos de arilo também podem estar condensados com outros sistemas de anéis (parcialmente) saturados, no saturados o aromáticos. Cada resíduo de arilo pode encontrar se não substituído ou substituído em forma simples 15 ou múltipla, podendo os substituintes de arilo estar na mesma posição ou em uma posição distinta ou em qualquer posição possível do arilo. Os resíduos de fenilo ou naftilo são de especial preferência.

O termo “heteroarilo” se refere a um resíduo aromático cílico de 5, 6 ó 7 elementos, que contenha ao menos 1, dado o caso também 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos. Os 20 heteroátomos podem ser iguales ou distintos e o heterociclo, não substituído ou substituído uma ou varias vezes; e, em caso que o heterociclo seja substituído, os substituintes podem estar na mesma posição ou em uma posição distinta ou em qualquer posição possível do heteroarilo. O heterociclo também pode ser parte de um sistema bi cílico o policílico. Alguns heteroátomos de preferência são 25 nitrogênio, oxigeno e enxofre. Prefere-se selecionar o resíduo de heteroarilo do

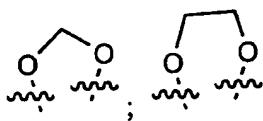
grupo que contenha pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, 5 quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenacinilo, fenotiacinilo u oxadiazolilo, onde o enlace com os compostos da estrutura geral I pode conseguir se mediante qualquer elemento possível do anel do resíduo de heteroarilo.

No que respeita às definições dos substituintes, “alquilo” significa “alquilo C₁₋₅”, a menos que o “alquilo” se especifique com maior detalhe.

10 No referente ao “alquilo” e “cicloalquilo”, no sentido da presente invenção, sob o conceito “substituído” se entenda substituição de um ou vários resíduos de hidrogeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, alquilo NH, arilo NH, heteroarilo NH, cicloalquilo NH, alquila-arilo NH, alquilo-heteroarilo NH, alquilo NH-OH, N(alquilo)₂, N(alquila-arilo)₂, N(alquilo-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquilo-OH)₂, NO₂, SH, alquilo S, 15 arilo S, heteroarilo S, alquila-arilo S, alquilo-heteroarilo S, cicloalquilo S, alquilo S-OH, alquilo S-SH, OH, alquilo O, arilo O, heteroarilo O, alquila-arilo O, alquilo-heteroarilo O, cicloalquilo O, alquilo O-OH, CHO, alquilo C(=O)C₁₋₆, alquilo C(=S)C₁₋₆, arilo C(=O), arilo C(=S), alquila-arilo C(=O)C₁₋₆, alquila-arilo C(=S)C₁₋₆, heteroarilo C(=O), heteroarilo C(=S), cicloalquilo C(=O), cicloalquilo C(=S), CO₂H, alquilo CO₂, 20 alquilo-arilo CO₂, C(=O)NH₂, alquilo C(=O)NH, arilo C(=O)NH, cicloalquilo C(=O)NH, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilo-arilo)₂, C(=O)N(alquilo-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, alquilo SO, alquilo SO₂, SO₂NH₂, SO₃H, PO(alquilo O-C₁₋₆)₂ =O, =S, em donde resíduos substituídos em forma múltipla são aqueles resíduos substituídos varias vezes, por exemplo, duas ou três vezes, num ou distintos 25 átomos, como por exemplo, três vezes no átomo de C, como no caso de CF₃ o -

CH₂CF₃, ou aqueles substituídos em distintos lugares como no caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La substituição múltipla pode ocorrer com o mesmo ou vários substituintes. Dado o caso, um substituinte, a sua vez, também pode ser substituído; pelo tanto, entre outros, o alquilo O compreende também CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH, entre outros. No sentido da presente invenção, se prefere substituir o alquilo ou o cicloalquilo por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₃H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂. Prefere-se ainda mais substituir o alquilo por OH, OCH₃ ou OC₂H₅.

No que respeita ao “arilo” o “heteroarilo”, no sentido da presente invenção, por “substituído em forma simples ou múltipla” se entende que um ou vários átomos de hidrogeno do sistema de anéis ha ou tem sido substituídos uma ou varias vezes, por exemplo, dois, três, quatro ou cinco vezes por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, alquilo NH, arilo NH, heteroarilo NH, alquilo-arilo NH, alquilo-heteroarilo NH, cicloalquilo NH, alquilo NH-OH, N(alquilo)₂, N(alquilo-arilo)₂, N(alquilo-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquilo-OH)₂, NO₂, SH, alquilo S, cicloalquilo S, arilo S, heteroarilo S, alquilo-arilo S, alquilo-heteroarilo S, cicloalquilo S, alquilo S-OH, alquilo S-SH, OH, alquilo O, cicloalquilo O, arilo O, heteroarilo O, alquilo-arilo O, alquilo-heteroarilo O, cicloalquilo O, alquilo O-OH, CHO, alquilo C(=O)C₁₋₆, alquilo C(=S)C₁₋₆, arilo C(=O), arilo C(=S), alquilo-arilo C(=O)C₁₋₆, alquilo-arilo C(=S)C₁₋₆, heteroarilo C(=O), heteroarilo C(=S),



; cicloalquilo C(=O), cicloalquilo C(=S), CO₂H, alquilo CO₂, alquilo-arilo CO₂, C(=O)NH₂, alquilo C(=O)NH, arilo C(=O)NH, cicloalquilo C(=O)NH, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilo-arilo)₂, C(=O)N(alquilo-heteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, alquilo S(O), arilo S(O), alquilo SO₂, arilo SO₂, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃; alquilo, cicloalquilo, arilo e/ou heteroarilo; num ou, dado o caso, em distintos

átomos (um substituinte, a sua vez, também pode ser substituído). Ademais, a substituição múltipla ocorre com os mesmos ou com distintos substituintes. No sentido da presente invenção é de especial preferência quando, a sua vez, um resíduo de “arilo” ou “heteroarilo” é substituído por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂,

5 NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂.

O conceito sal se refere à forma correspondente da sustância ativa conforme a invenção, na que esta adquira ou contenha uma forma iônica e que se acople a um contra-ions (um cátion ou ânion) ou que se encontre numa solução. Também se refere aos complexos da sustância ativa com outras moléculas e íons, que se 10 formam por interações iônicas. Em especial, se refere (e este também é uma modalidade de preferência da invenção) a aquelas sais fisiologicamente compatíveis, em especial sais fisiologicamente compatíveis com cátions ou bases, e sais fisiologicamente compatíveis com ânions ou ácidos, ou também uma sal 15 formada por um ácido fisiologicamente compatível ou um cátion fisiologicamente compatível.

Dentro do marco da presente invenção, o conceito sais fisiologicamente compatíveis com anions ou ácidos, se refere a ao menos um dos compostos conforme à invenção (a maioria das vezes protonizou no nitrogênio) como o cátion com ao menos um ânion, que são fisiologicamente compatíveis (em especial, ao usar em 20 seres humanos e/ou animais mamíferos). No sentido da presente invenção, por sal se entende, em especial, aqueles sais fisiologicamente compatíveis com ácidos, alias, as sais das respectivas sustâncias ativas com ácidos inorgânicos ou orgânicos, que são compatíveis fisiologicamente (em especial, ao empregar se em seres humanos e/ou animais mamíferos). Alguns exemplos para sais 25 fisiologicamente compatíveis de certos ácidos são as sais do: ácido clorídrico, ácido

bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutamínico, ácido sacarínico, ácido monometilsebásico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 5 2-, 3- ou 4-aminobenzoico, ácido 2, 4, 6-trimetilbenzoico, ácido α -lipônico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico. Em especial se prefere o sal de cloridrato, o citrato e o hemicitrato.

No marco da presente invenção, por sais formados por ácidos fisiologicamente compatíveis se entendem as sais das correspondentes substâncias ativas con ácidos 10 inorgânicos ou orgânicos, que são compatíveis (em especial ao empregar se em seres humanos e/ou mamíferos). De especial preferência é o cloridrato e o citrato.

Alguns exemplos de ácidos fisiologicamente compatíveis são: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido 15 láctico, ácido cítrico, ácido glutamínico, ácido sacarínico, ácido monometilsebásico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzoico, ácido 2, 4, 6-trimetilbenzoico, ácido α -lipônico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico.

O conceito sais fisiologicamente compatíveis com cátions ou bases compreende, no 20 marco da presente invenção, os sais de ao menos um dos compostos conforme à invenção (em sua maioria, ácidos (deprotonizados), como ânion com ao menos um cátion, de preferência inorgânico, que são fisiologicamente compatíveis (em especial, ao usar em seres humanos e/ou mamíferos). De especial preferência são os sais dos metais alcalino e alcalino téreos, embora também os sais de amônio, 25 mais, em especial, os sais (mono) o (di) sódicas, (mono) o (di) potásicas,

magnésicas o cálcicas.

No sentido da presente invenção, o conceito de sais formadas por um cátion fisiologicamente compatível compreende aquelas sais de ao menos um dos compostos correspondentes, em qualidade de ânion con ao menos um cátion 5 inorgânico, que é fisiologicamente compatível, (em especial, ao usar em seres humanos e/ou mamíferos). De especial preferência são os sais dos metais alcalino e alcalino téreos, embora também os sais de amônios, mais, em especial, os sais (mono) o (di) sódicas, (mono) o (di) potásicas, magnésicas o cálcicas.

De preferência são os compostos da fórmula geral I,

10 onde,

R^1 e R^2 em forma conjunta formam um anel e reapresentam $-CH_2CH_2CH_2-$ o –
 $CH_2CH_2CH_2CH_2-$

o R^1 e R^2 significam H;

R^3 é alquilo C_{1-5} , seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, 15 substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; arilo ou heteroarilo, seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo o cicloalquilo C_{3-8} , unido mediante grupo alquilo C_{1-3} , seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

20 R^5 é =O; H; alquilo C_{1-5} , saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13} ; cicloalquilo C_{3-8} , saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo unido mediante alquilo C_{1-3} , 25 não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R⁶ é H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla, arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo, unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

5 o R⁵ e R⁶ em forma conjunta significam (CH₂)_n con n= 2, 3, 4, 5 ó 6, onde cada átomo de hidrogeno também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN ó

10 alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente significam

H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

15 onde R¹³ é H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

20 R¹⁴ e R¹⁵ em forma independente significam H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

25 R¹⁴ e R¹⁵ em forma independente significam H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

simples ou múltipla, o cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma

5 simples ou múltipla;

o R¹⁴ e R¹⁵ em forma conjunta formam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

onde R¹⁶ é H; alquilo C₁₋₅ saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

10 X significa O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷;

R¹⁷ é H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado; COR¹² o SO₂R¹²,

onde R¹² é H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo

15 C₃₋₈ seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; arilo ou heteroarilo, seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

onde, “alquilo substituído” e “cicloalquilo substituído” se refere a alquilo o cicloalquilo

20 substituído por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂; e

“arilo substituído” o “heteroarilo substituído” se refere arilo ou heteroarilo substituído por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂, em forma de racemato; os enantiómeros, diastereómeros, mesclas dos enantiómeros o

25 dos diastereómeros ou um enantiómeros ou Diastereómero isolado; as bases e/ou

sais de ácidos o cátions fisiologicamente compatíveis.

Numa modalidade de preferência dos derivados de ciclohexano espiro cílicos conforme a invenção,

R^1 e R^2 , em forma conjunta, formam um anel e reapresentam $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o

5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Ademais, também se preferem os derivados de ciclohexano substituído da fórmula geral I, onde

R^3 é fenilo, bencilo o fenetilo, seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla no anel; alquilo C_{1-5} , não substituído ou substituído em forma simples ou

10 múltipla; cicloalquilo C_{4-6} , não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4 tiazolilo ou bencimidazolilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla.

De especial preferência são os derivados de ciclohexano espiro cílico da fórmula geral I, onde R^3 é fenilo, bencilo, fenetilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4

15 triazolilo, bencimidazolilo o bencilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla com F, Cl, Br, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; etilo, n-propilo o n-butilo, 2-propilo, alilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, ciclopentilo o ciclohexilo, seja, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla por OH, OCH_3 u OC_2H_5 .

20 onde o tienilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4 triazolilo e bencimidazolilo, de preferência, são não substituídos;

em especial,

o fenilo é não substituído ou substituído em forma simples por F, Cl, CN, CH_3 ; tienilo;

etilo, n-propilo o n-butilo, não substituído ou substituído em forma simples ou

25 múltipla por OCH_3 , OH u OC_2H_5 , em especial por OCH_3 .

No caso de uma modalidade de preferência dos derivados de ciclohexano espiro cíclicos conforme à invenção,

o resíduo R^5 é H, CH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, fenilo CH_2O , onde o resíduo fenilo pode substituir se por F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 o

5 $N(CH_3)_2$, o é CH_2OH .

De especial preferência são os derivados de ciclohexano substituídos onde R^5 é H.

Também se preferem os derivados de ciclohexano substituídos da fórmula geral I, onde R^6 pode significar H; metilo, etilo, CF_3 , bencilo o fenilo, onde el resíduo bencilo o fenilo pode substituir se por F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH,

10 OCH_3 , OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$.

De especial preferência são os derivados de ciclohexano espiro cíclicos onde R^6 significa H.

Ademais, se preferem os derivados de ciclohexano espiro cíclicos onde R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} , em forma independente, significam H; alquilo C_{1-5} , ramificado ou não ramificado, 15 não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, tienilo, pirimidinilo, piridilo, $N(CH_3)_2$ ou $não_2$, de preferência,

uno dos resíduos R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} significam H; alquilo C_{1-5} , ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; F, Cl, Br, I, 20 OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$ ou $não_2$, enquanto que os resíduos restantes são H, o

dos resíduos R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} , em forma independente são H; alquilo C_{1-5} , ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$ ou $não_2$, enquanto que 25 os resíduos restantes são H.

De especial preferência são os derivados de ciclohexano espiro cíclico, onde R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ significam H, F, OH, Cl u OCH₃.

Os compostos nos que X é O são de alta preferência. Ademais, os compostos da fórmula I, nos que X é NR¹⁷ são de alta preferência.

5 De maior preferência são os derivados de ciclohexano espiro cíclicos do grupo:

N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-acetidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

10 N-(4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (4:3);

N-(4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1);

N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-

15 pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1); e

N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-bencil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-amino;

dado o caso, também como mescla.

As sustâncias conforme à invenção atuam, por exemplo, sobre o receptor ORL1,

20 que se relaciona com distintas doenças, pelo tanto, são apropriadas como sustância farmacêutica num medicamento. Outro objeto da invenção são os medicamentos que contenham ao menos um derivado de ciclohexano espiro cíclico, como complemento ou sustância auxiliar adequada segundo o caso e/ou segundo o caso como outra sustância ativa.

25 Os compostos conforme à invenção apresentam una afinidade com os receptores de

μ -opioide e ORL1 comparável à dos compostos, que se dão como exemplo em WO 2004043967. Porem, em comparação os compostos conforme à invenção formam menos metabolitos e, pelo tanto, são especialmente apropriados para o desenvolvimento de medicamentos.

5 Os medicamentos conforme à invenção contém ao menos um derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção e, dado o caso, complementos e/ou sustâncias auxiliares, pelo tanto, também, materiais portadores, aditamentos, solventes, diluentes, colorantes e/ou ligandos, e podem administrar se em forma de medicamentos líquidos, como soluções injetáveis, gotas ou xarope, como
10 medicamentos semi-sólidos, como granulados, tabletes, pastilhas, parches, cápsulas, emplasto/emplasto pulverizado ou aerossóis. A eleição da sustância auxiliar, etc., como também as quantidades a adicionar da mesma, dependem de si o medicamento se vai a aplicar em forma oral, per oral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, retal o local, por
15 exemplo, sobre a pele, nas mucosas ou não olhos. No caso da aplicação oral, são apropriadas as preparações em forma de tabletes, pílulas, cápsulas, granulados, gotas, xaropes e sucos; no da aplicação parenteral, tópica e inhalativa, são apropriadas as soluções, suspensões, as preparações secas reconstruíveis como os sprays. Os derivados de ciclohexano espiro cílicos conforme à invenção que se
20 encontram num recipiente, em forma diluída ou em um emplasto, dado o caso, com médios que promovam uma penetração dérmica, são preparações apropriadas para aplicação percutânea. As preparações de uso oral o percutâneo podem liberar em forma retardada os derivados de ciclohexano espiro cílicos conforme a invenção. Os derivados de ciclohexano espiro cílicos conforme à invenção também podem
25 utilizar se em formas de armazenamento prolongado, como por exemplo, implantes

o bombas implantadas. Em princípio, aos medicamentos conforme à invenção se lhes adicionam outras sustâncias ativas conhecidas pelo especialista.

As quantidades de sustância ativa a administrar aos pacientes variam dependendo do peso do paciente, do tipo de aplicação, a indicação e a gravidade da doença.

5 Pelo geral, se aplicam 0,00005 a 50 mg/kg, de preferência, 0,001 a 0,5 mg/kg de ao menos um derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção.

Para todas as formas mencionadas do medicamento conforme a invenção se prefere de maneira especial que, ademais de um derivado de ciclohexano espiro cílico, o medicamento contenha outra sustância ativa, em especial, um Opioide, de 10 preferência, um Opioide forte, em especial morfina, ou um anestésico, de especial hexobarbital ou halotano.

Numa forma preferida do medicamento o derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção conteúdo é um Diastereómero e/ou enantiómeros puro.

Como se pode ler na introdução do estado da técnica, o receptor ORL1 se 15 identificou em eventos de dor. Em consequência, os derivados de ciclohexano espiro cílicos conforme à invenção podem empregar se para elaborar medicamentos para o tratamento de dores, em especial, dores agudas, neuropáticas ou crônicas.

Pelo tanto, outro objeto da invenção é o uso de um derivado de ciclohexano espiro cílico para elaborar um medicamento para o tratamento de dores, em especial, 20 dores agudos, viscerais, neuropáticos ou crônicos.

Outro objeto da invenção é o uso de um derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção para elaborar um medicamento para o tratamento de estados de ansiedade, de estresse e de síndromes relacionados com o estresse, depressões, epilepsia, a doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas 25 gerais, transtornos de aprendizado e da memória (como nootrópicos), inflamações,

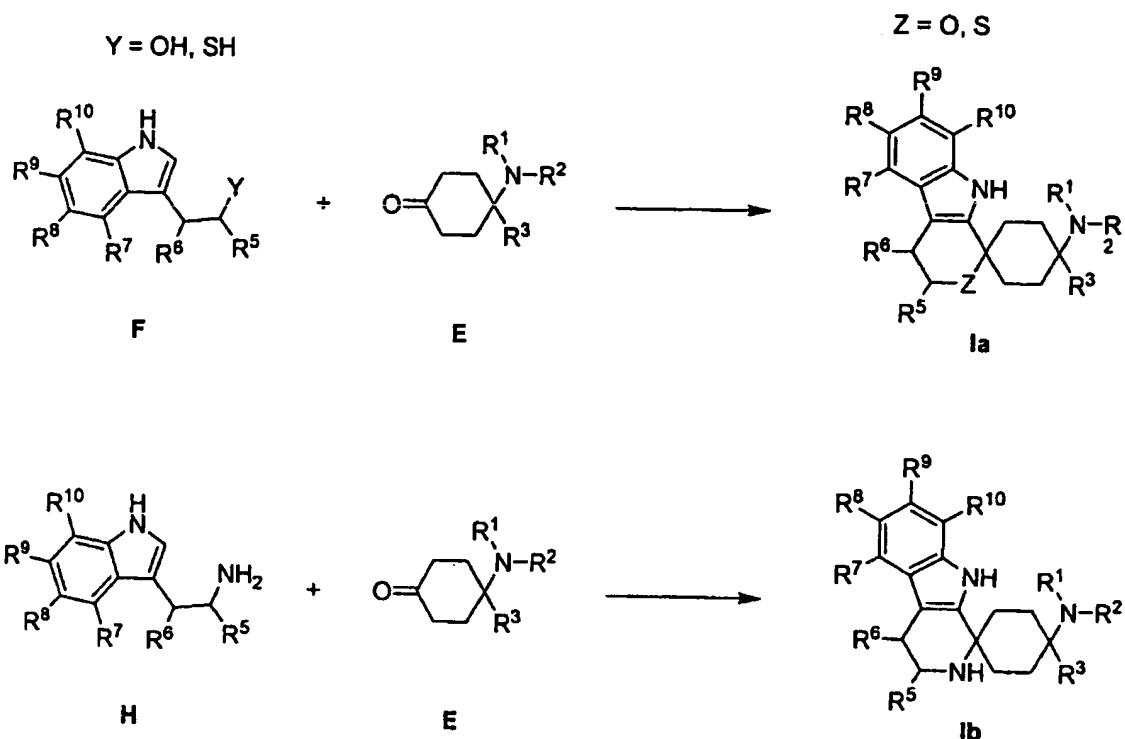
abuso e/ou dependência do álcool, de drogas e/ou de medicamentos e/ou disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, tinnitus, prurito, enxaqueca, surdez, falta de motilidade intestinal, ingestão perturbada de alimentos, anorexia, obesidade, transtornos locomotor, diarréia, caquexia, 5 incontinência urinaria o bem como relaxante muscular, anticonvulsivo o anestésico, ou bem para co administrar se com analgésicos Opioide ou com um anestésico, para o tratamento da diureses ou antinatriuresis, con ansiolíticos, para o tratamento da modulação da atividade motora, para modulação da distribuição de neurotransmissores e o tratamento das doenças neuro degenerativas relacionadas, 10 para o tratamento de inflamações e/ou a redução do potencial de adição dos Opioide.

Pelo tanto, num dos usos anteriores pode ser preferente quando um derivado de ciclohexano espiro cílico é um Diastereómero e/ou enantiómeros puro, como racemato o como una mescla equimolar ou não equimolar de diastereómeros e/ou 15 enantiómeros.

Outro objeto da invenção é um processo para o tratamento, em especial numa das indicações antes mencionadas, de um mamífero não humano ou um ser humano, que necessite tratar se dores, em especial, dores crônicos, mediante a administração de uma dose eficaz desde o ponto de vista terapêutico de um 20 derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção ou de um medicamento conforme à invenção.

Outro objeto da presente invenção é um processo para elaborar derivados de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção, segundo se explica nas seguintes descrições e exemplos. É especialmente apropriado um processo para elaborar um 25 derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção, onde um derivado de

ciclohexanona da fórmula geral E se transforma com um derivado de indol da fórmula geral F o H.



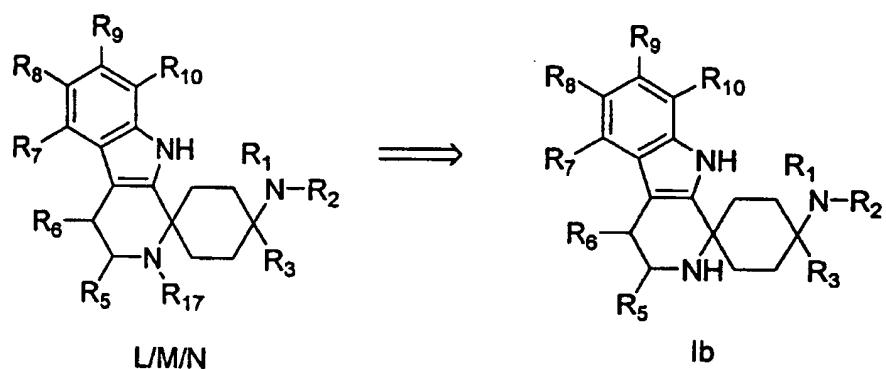
Os triptofolos do tipo F ($E = O$) podem submeter se às reações tipo oxa-Pictet-

5 Spengler e os triptaminos do tipo H, a reações tipo Pictet-Spengler con cetonas e adicionando ao menos um reativo apropriado do grupo de ácidos, anidridos de ácidos, éster ou sais de reação levemente ácida o ácidos de Lewis, sob formação de produtos da fórmula I. No caso de $X = SH$, a reação é análoga.

Pelo tanto, se prefere aplicar um reativo do grupo dos ácidos orgânicos, ácidos 10 fosfóricos o ácidos sulfônicos aos anidridos respectivos, éster de ácido orgânico trialquisilílico, sais de reação ácida, ácidos minerais o ácidos de Lewis, selecionados a partir do grupo formado por trifluoruro de boro, cloruro de índio (III), tetracloruro de titânio, cloruro de alumínio (III), o adicionando ao menos um sal do metal de transição, de preferência, adicionando ao menos um triflato do metal de transição 15 (trifluorometansulfonato do metal de transição), de especial preferência, adicionando

ao menos um trifluorometansulfonato do metal de transição selecionado a partir do grupo formado por trifluorometansulfonato de escândio (III), trifluorometansulfonato de itérbio (III) e trifluorometansulfonato de índio (III), dado o caso, adicionando celita, con reativos ou reagentes úmidos à fase sólida, a temperatura elevada ou diminuída, com ou sem irradiação de microondas, dado o caso, num solvente adequada ou em uma mescla de solvente apropriada, como por exemplo, hidrocarburos clorados ou não clorados, de preferência aromáticos, acetona nitrilo; em solventes etéricos, de preferência, dietiléter o THF, ou em nitrometano, nos casos adequados, também em alcoóis ou água.

10 De especial preferência, se utiliza piridinio-para-tolueno sulfonato, pentóxido de fósforo ou em presença de celita, eterato de trifluoruro de boro, ácido trifluoroacético, éster de tetraisopropil de ácido ortotitânico, junto con ácido trifluoroacético, éster de trimetilsílico de ácido trifluorometansulfônico, ácido trifluorometansulfônico, ácido metanosulfônico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido 15 polifosfórico, éster de polifosfato, ácido p-toluenosulfônico, ácido clorídrico gás HCl, ácido sulfúrico, junto con tampão de acetato, tetracloruro de estanho.



Os amino secundários tipo I também podem acilarse, sulfonilarse o carbamoilarse, conforme a processos conhecidos pelo especialista, transformando se em

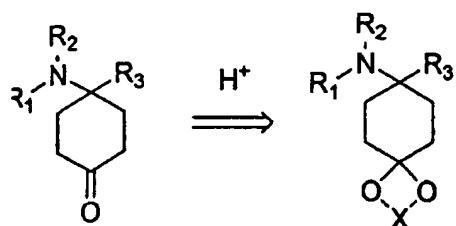
compostos tipo L/M/N.

De preferência, estas reações se realizam a altas temperaturas, de especial preferência, sob irradiação de microondas.

Dito método conhecido pelo especialista pode reapresentar a transformação con um

5 anidrido ou um cloruro de ácido, adicionando uma base, por exemplo, trietilamino.

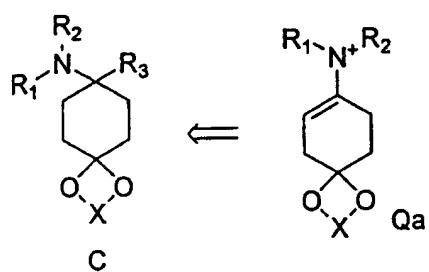
Síntese do elemento cetona



E C ou suas sais con ácidos D

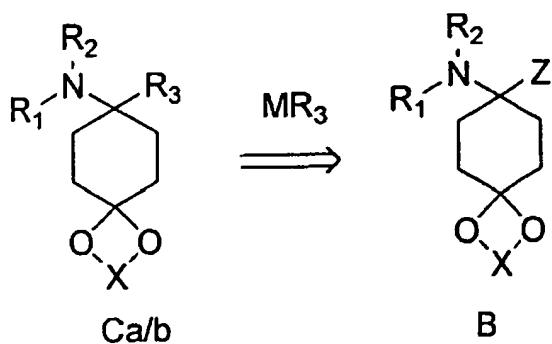
De acordo com os métodos conhecidos por o especialista se podem liberar

10 compostos da fórmula **E** a partir dos correspondentes acetales **C**, o a partir de suas sais **D**, mediante dêis proteção em ácido. Pelo tanto, **X** se seleciona a partir do grupo alquilo, alquilo/alquilados/ alquilados substituídos por arilo o alquilo (saturado ou não saturado).



15 Os aminocetalos **C** com dois substituintes no átomo de nitrogênio, podem obter-se mediante o processo conhecido por o especialista, adicionando nucleófilos de carbono emimino **Qa**, de preferência, compostos de organometal em solventes inertos.

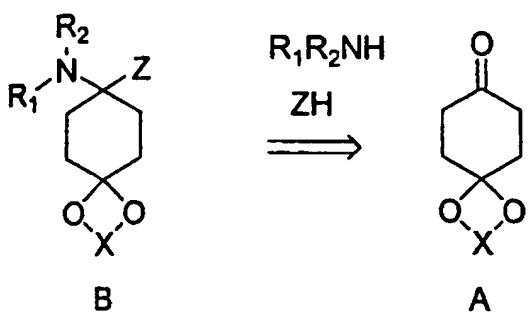
Da literatura se conhece a elaboração de iminos.



Pelo geral, os acéfalos **C** também podem obter se mediante a substituição de grupos de partida **Z** apropriados em estruturas da fórmula **B**. Os grupos de partida apropriados, de preferência, são grupos ciano; grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Outros 5 grupos de partida apropriados são grupos 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo e grupos pirazol-1-ilo (Katritzke et al., Sínteses 1989, 66-69).

Um caminho de especial preferência para obter compostos da estrutura C é a transformação de aminonitrilos B con compostos de organometais correspondentes, de preferência compostos de Grignard, de preferência em éteres, preferentemente a temperatura ambiente. Os compostos de organometal podem obter se no comercio ou elaborasse de acordo a processos conhecidos.

Outra forma de especial preferência para obter compostos da estrutura C é a transformação de aminotriazoles B con compostos de organometal correspondentes, de preferência, compostos de Grignard, de preferência éteres, preferentemente a 15 temperatura ambiente. Os compostos de organometal podem obter se no comercio o podem elaborasse segundo métodos que se conhecem a través da literatura.



As estruturas da fórmula **B** se elaboram mediante a reação de cetonas **A** com amino e reagentes ácidos Z-H. Os reagentes apropriados Z-H são, por exemplo, ácido cianídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Una forma de especial preferência para obter compostos da estrutura **B** é a 5 transformação de cetonas con cianuros de metal e o amino correspondente em presencia de ácido, de preferência num álcool, a temperaturas de -40 a 60°C, de preferência a temperatura ambiente con cianuros de metal alcalinou em metanol.

Outra forma de preferência para obter compostos da estrutura **B**, é a transformação 10 de cetonas con 1,2,3-triazol e o amino correspondente sob condições deshidrolizantes, de preferência, usando um condensador de água a temperatura elevada num solvente inerte o utilizando peneira molecular u outro médio de secado.

De forma similar, se introduza nas estruturas análogas **B** com grupos benzotriazol o pirazol em lugar de grupos triazol.

O=s compostos das fórmulas gerais **F** e **H** podem obter se no comercio ou elaborar 15 se segundo o que se conhece do estado da técnica ou da forma descrita para o especialista a partir do estado da técnica.

Ao respeito são de especiais relevâncias seguintes citas: Jirkovske et. al., 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., 20 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; Eamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 8, 10 1998, 1231-1236; Sandmeeer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988, 1244-1250; 25 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.

Exemplos

Os seguintes exemplos explicam a invenção de maneira más detalhada, mas não se limitam às idéias gerais da invenção. Os resultados dos compostos não se tem 5 otimizado. Nenhuma temperatura tem sido corrigida.

El termo "éter" significa dietiléter; "EE", etilacetato; e "DCM", diclorometano. El termo "equivalente" significa equivalente em quantidade de sustância; "p.f.", ponto de fusão o margem de fusão; "desc.", decomposição; "TA", temperatura ambiente; "abs.", absoluto (anidro); "rac.", racêmico; "conc.", concentrado; "min", minutos; "hr", horas; 10 "d", dias; "% vol.", porcentagem de volume; "% m", porcentagem de massa; e "M" é um termo de concentração em mol/l.

Como fase estacionaria para cromatografia por coluna se utilizou gel de sílice 60 (0,040 – 0,063 mm) da Firma E. Merck, Darmstadt.

As análises cromatográficas de capa delgada se realizaram con placas de HTPLC, 15 gel de sílice 60 F 254, da Firma E. Merck, Darmstadt.

As relações de mescla dos solventes para as análises cromatográficos sempre se entregam em volume/volume.

Elementos de construção da cetona

Elemento 1: 4-azetidin-1-il-4-fenilciclohexanona

20 **Etapa 1: 8-azetidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo**

A una mescla de 4N de ácido clorídrico (8,1 ml), metanol (4,9 ml) e acetidina (8,5 gr, 10 ml, 149 mmol) se agregou sob refrigeração, em primeiro lugar, ,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (4,84 gr, 31 mmol) e, logo, con cianuros de potássio (4,85 gr, 74,4 mmol) em água (15 ml). A mescla se revolveu durante 5 d a 25 temperatura ambiente, e depois se mesclou com água (50 ml), se extraiu com

dietiléter (3 x 50 ml). As fases orgânicas unidas se secaram com sulfato de sódio e se reduziu a quantidade ao vácuo.

Resultado: 6,77 gr (98%), óleo

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,45-1,63 (m, 4H); 1,67-1,82 (m, 4H); 1,99 (q, 2H, J = 7,1 Hz);

5 3,21 (t, 4H, J = 7,1 Hz); 3,86 (s, 4H).

Etapa 2: 1-(8-fenil-1,4-dioxaespiro [4,5] dec-8-il)acetidina

Sob argón e esfriamento con gelo se mesclou por gotejo 2 M de solução de cloruro de fenil magnésio emtetrahidrofurano (12 ml, 24 mmol) com uma solução de 8-azetidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (2,20 gr, 9,9 mmol) em 10 tetrahidrofurano anidro (25 ml) e, logo, se revolveu a temperatura ambiente durante a noite. Depois de agregar solução de cloruro de amônio saturada (5 ml) e água (5 ml), se separaram as fases e a fase aquosa se extraiu con dietiléter (3 x 50 ml). As fases orgânicas unidas se secaram con sulfato de sódio e se reduziu la quantidade o 15 vácuo. O produto bruto se purificou mediante cromatografia flash (100 gr, 20 x 4,0 cm) con etilacetato/ciclohexano (1:1).

Resultado: 670 mg (25%), aceite incolor

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,27-1,40 (m, 2H); 1,55-2,00 (m, 8H); 2,86 (t, 4H, J = 6,8 Hz);

3,76-3,89 (m, 4H); 7,24-7,45 (m, 5H).

Etapa 3: 4-azetidin-1-il-4-fenilciclohexanona (elemento 1)

20 Uma solução de 1-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)acetidina (370 mg, 1,3 mmol) em acetona (30 ml) se mesclou con 6 N de ácido clorídrico (2 ml) e se revolveu durante a noite a temperatura ambiente. El pH 10 se regulou adicionando 5 N de 25 soda cáustica e a fase aquosa se extraiu con diclorometano (3 x 20 ml). As fases orgânicas unidas se secaram com sulfato de sódio e se reduziu a quantidade ao vácuo.

Resultado: 274 mg (92%), sólido branco

Ponto de fusão: não se pode determinar

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,67 (td, 2H, J = 13,8, 6,9 Hz); 1,95-2,13 (m, 4H); 2,20-2,33 (m, 2H); 2,40-2,47 (m, 1H); 2,52-2,57 (m, 1H); 2,94 (t, 4H, J = 6,9); 7,28-7,47 (m, 5H).

5 **Elemento 2: 4-pirrolidina-4-il-4-fenilciclohexanona**

Etapa 1: 8-pirrolidina-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo

A una mescla de 4N ácido clorídrico (17ml) e metanol (10 ml) se agregou sob refrigeração pirrolidina (22,5 ml, 0,306 mol), ciclohexan-1,4-dion-monoetilenacetal (10,0 gr, 0,064 mol) e cianuros de potássio (10,0 gr, 0,15 mol). La mescla se 10 revolveu durante 74 hr a temperatura ambiente e depois de agregar água (80 ml), se extraiu a solução con dietiléter (4 x 70 ml). Depois de reduzir a quantidade, o resíduo se absorveu em diclorometano (70 ml) e se secou durante a noite con sulfato de magnésio. Reduziu-se a fase orgânica e se obteve um 69% (10,2 gr) de acetal 8-pirrolidina-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo em forma de sólido branco 15 con um ponto de fusão de 65-67°C.

Etapa 2: cloridrato de 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina

Sob argón e esfriamento com gelo se agrego aminonitrilos 8-pirrolidina-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (10,0 gr, 42,6 mmol), dissolvido ou solto em THF (90 ml), a 1,82 M de solução de cloruro de fenil magnésio em THF (70 ml, 0,127 mol) num intervalo de 15 min, e se revolveu durante 16 hr a temperatura ambiente. 20

Para recondicionar a mescla de reação se agregou sob esfriamento con gelo solução saturada de cloruro de amônio (100 ml) e, logo, se extraiu con dietiléter (3 x 100 ml). A fase orgânica se extraiu agitando con água (70 ml) e solução saturada de NaCl (70 ml) e se reduziu a quantidade. Se obteve um mingau de cristais amarelo 25 (11,8 gr), que ademas do produto desejado continha o acetal 8-pirrolidina-1-il-1,4-

dioxaespiro[4,5]decan-8-nitrilo. O produto bruto se dissolveu em etilmetilcetona (70 ml) e se mesclou sob esfriamento con gelo con ClSiMe_3 (8 ml, 0,063 mol). Depois de um tempo de reação de 6 hr se pode isolar o cloridrato de 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina num volume do 43% (5,9 gr) em forma de sólido

5 branco.

Etapa 3: 4-pirrolidina-4-il-4-fenilciclohexanona

El cloridrato de 4-(8-fenil-1,4-dioxaespiro [4,5] dec-8-il)pirrolidina (5,8 gr, 17,9 mmol) em 7,5 N de ácido clorídrico (16 ml) e se revolveu durante 24 hr a temperatura ambiente. Una vez finalizada hidrólises, a mescla de reação se extraiu con dietiléter

10 (2 x 50 ml), a fase aquosa se alcalinizou sob esfriamento con gelo con 5N de soda cáustica, se extraiu con diclorometano (3 x 50 ml) e se reduziu a quantidade. La cetona 4-pirrolidina-4-il-4-fenilciclohexanona se podem isolar num volume do 95% (4,1 gr), em forma de sólido amarelo com um ponto de fusão de 75-79°C.

Elemento 3

15 1-(8-pirrolidina-1-il-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1*H*-[1,2,3]triazol

A una solução de 1,4 dioxaespiro[4,5]dec-8-ona (3,9 gr, 25 mmol) em tolueno (40 ml) se agregou pirrolidina (1,95 gr, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 gr, 30 mmol) e peneira molecular 4 Å (7,14 gr). La mescla se revolveu durante 7 hr a 90°C. A continuação, se deixou decantar a solução e se voltou a transformar em forma

20 immediata.

1-(8-butilo-1,4-dioxaespiro [4,5]dec-8-il)pirrolidina

A una solução 2*M* de cloruro de *n*-butilomagnesio (25 ml, 50 mmol) em tetrahidrofurano se agregou por gotejo, sob esfriamento con gelo e sob argón, a solução de reação recém elaborada, derivado de triazol (aprox. 6,9 gr, 25 mmol), em

25 tolueno (38 ml). La mescla de reação se revolveu durante a noite a temperatura

ambiente e, logo, se verteu em solução saturada de cloruro de amônio (60 ml). Separaram-se as fases; a fase aquosa se extraiu com dietiléter (3 x 70 ml). As fases orgânicas unidas se secaram com sulfato de sódio, se reduziu a quantidade ao vácuo e o resíduo (12 gr) se purificou mediante cromatografia flash (400 gr, 20 x 7,6 cm) 5 con etilacetato/metanol (9:1).

Resultado: 2,70 gr (40% em duas etapas), óleo café

¹H-NMR (DMSO- d₆): 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,12-1,29 (m, 4H); 1,30-1,45 (m, 4H); 1,46-1,60 (m, 4H); 1,61-1,75 (m, 6H); 1,93 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 2,36 (t, 1H), J = 7,0 Hz), 2,58 (br, s, 2H), 3,83 (s, 4H).

10 4-butilo-4-pirrolidina-1-Il - ciclohexanona

A una solução de 1-(8-butilo-1,4-dioxaespiro [4,5]dec-8-il)pirrolidina (2,70 mg, 10,1 mmol) em acetona (100 ml) se mesclou com água (10,0 ml) e ácido clorídrico ao 37% (14,0 ml) e se revolveu durante a noite a temperatura ambiente. A continuação, se agregou 4 M de soda cáustica por gotejo até alcançar um pH 10. A mescla se 15 extraiu com dietiléter (4 x 40 ml); as fases orgânicas unidas se secaram com sulfato de sódio e se reduziu a quantidade ao vácuo. O produto bruto (2,6 g) se purificou por médio de cromatografia de coluna flash (260 g, 30 x 5,6 con etilacetato / metanol (9:1).

Resultado: 1,06 gr (47%), aceite café

20 ¹H-NMR (DMSO- d₆): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,14-1,34 (m, 4H); 1,40-1,50 (m, 2H); 1,62-1,88 (m, 8H); 2,04 (dt, 2H, J = 15,0, 3,9 Hz); 2,42 (ddd, 2H), J = 6,3, 11,8, 15,5 Hz); 2,63 (t, 4H, J = 6,0 Hz).

Exemplo A-1

25 **N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-acetidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1) (um de dois**

diastereómeros possíveis)

Uma solução de 4-azetidin-1-il-4-fenilciclohexanona (270 mg, 1,18 mmol) e 5-fluorotriptofol (211 mg, 1,18 mmol) em diclorometano anidro (30 ml) se mesclou a 5-10°C con ácido trifluorometansulfónico (235 mg, 138 µl, 1,57 mmol) e se revolveu 5 durante a noite a temperatura ambiente. Depois de agregar 0,5 M de soda cáustica (10 ml), se separaram as fases e a fase aquosa se extraiu com diclorometano (3 x 10 ml). As fases orgânicas unidas se secaram sulfato de sódio e se reduziu a quantidade ao vácuo. O produto bruto (280 mg) se purificou mediante cromatografia flash (18 gr, 20 x 2,0 cm) com etilacetato / ciclohexano (1:1) e um 1% de trietilamino.

10 Resultado: 119 mg (29%), sólido branco

Ponto de fusão: 249-257°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,63-1,78 (m, 6H); 2,12 (d, 2H, J = 12,6 Hz); 2,23-2,35 (m, 2H); 2,63 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 2,97 (t, 4H, J = 6,7 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,86 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,13 (dd, 1H, J = 10,1, 2,5 Hz); 7,26-7,45 (m, 6H); 11,01 (s, 1H).

15 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 15,4; 22,0; 46,2; 56,1; 58,7; 71,6; 102,3 (d, J = 23 Hz); 105,3 (d, J = 5 Hz); 108,2 (d, J = 26 Hz); 111,9 (d, J = 10 Hz); 126,4; 126,6; 127,5; 132,4; 140,4; 141,9; 156,7 (d, J = 230 Hz).

Uma solução do espiro éter recém elaborado (119 mg, 0,3 mmol) em isopropanol quente (60 ml) se mesclou con ácido cítrico (72 mg, 0,37 mmol) em isopropanol (5 20 ml). El precipitado FF-20 obtido se filtrou e se secou.

Resultado: 120 mg (82%), sólido branco

Ponto de fusão: 189-194°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,68-1,83 (m, 6H); 2,13-2,35 (m, 4H); 2,58-2,76 (m, 4H); 3,11 (t, 4H, J = 6,5 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,30-7,37 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 4H); 10,95 (s, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 15,4; 22,1; 26,3 (2C); 30,3 (2C); 43,1; 46,7 (2C); 57,0; 58,8; 71,4; 72,2; 102,4 (d, J = 24 Hz); 105,5 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 112,0 (d, J = 11 Hz); 126,7 (d, J = 10 Hz); 126,8; 127,7 (2C); 132,4; 139,7; 141,8; 156,8 (d, J = 230 Hz); 171,4; 175,3.

5 **Exemplo A-2**

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1) (uno de dos diastereómeros possíveis)

Una solução de 4-pirrolidina-4-il-4-fenilciclohexanona (486 mg, 2 mmol) e 5-fluorotriptofol (358 mg, 2 mmol) em diclorometano anidro (20 ml) se mesclou a 5-10°C con ácido trifluorometansulfónico (399 mg, 232 µl. 2,66 mmol) e se revolveu durante a noite a temperatura ambiente. Depois de agregar 0,5 M de soda cáustica (10 ml), se separaram as fases e a fase aquosa se extraiu com diclorometano (3 x 10 ml). As fases orgânicas unidas se secaram sulfato de sódio e se reduziu a 15 quantidade ao vácuo. O produto bruto (596 mg) se purificou mediante cromatografia flash (18 gr, 20 x 1,5 cm) con etilacetato / ciclohexano (1:9→2:1) e um 1% de trietilamino. Se obtiveram 2 frações.

Fração 1:

Resultado: 390 mg (48%), sólido branco

20 Ponto de fusão: >260°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,60-1,90 (m, 10H); 2,23 (t, 3H, J = 13,1 Hz); 2,39 (d, 3H, J = 12,9 Hz); 2,64 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 3,89 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,88 (dt, 1H, J = 9,4, 2,5 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,20-7,27 (m, 1H); 7,31-7,40 (m, 5H); 10,85 (s, 1H).

25 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,1; 23,3; 29,2; 30,5; 44,3; 56,5; 58,7; 71,7; 103,1 (d, J = 23

Hz); 106,2 (d, J = 4 Hz); 109,0 (d, J = 26 Hz); 112,6 (d, J = 10 Hz); 126,1; 126,3; 126,7; 126,8; 127,0; 127,3; 127,5 (d, J = 10 Hz); 132,4; 140,8; 141,9; 157,5 (d, J = 231 Hz).

Fração 2:

5 Resultado: 140 mg (17%), sólido branco

Ponto de fusão: 188-191°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,59 (br s, 4H); 176-1,88 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 2H); 2,34-2,48 (m, 3H); 2,52-2,60 (m, 2H); 2,66 (d, 1H, J = 18,5 Hz); 2,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 3,47 (dd, 2H, J = 13,1, 7,3 Hz); 4,58 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 6,22 (s, 1H); 6,77-6,84 (m, 1H);
10 6,81 (dt, 1H, J = 8,8, 1,9 Hz); 7,12-7,24 (m, 3H); 7,32 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 10,07 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 22,9; 26,0; 28,6; 28,9; 33,4; 44,8; 58,2; 61,7; 102,7 (d, J = 24 Hz); 107,9 (d, J = 6 Hz); 108,7 (d, J = 26 Hz); 111,4 (d, J = 10 Hz); 125,7; 126,2; 126,8; 127,5; 129,1 (d, J = 10 Hz); 129,3; 131,7; 138,0; 142,2; 156,6 (d, J = 231 Hz).

15 A *Fração 1* e a *Fração 2* são compostos idênticos.

Una solução da fração 1 recém obtida (230 mg, 0,57 mmol) em isopropanol fervendo (180 ml) se mesclou con ácido cítrico (138 mg, 0,71 mmol) em isopropanol quente (10 ml). Poucos segundos depois, se obteve um precipitado FF-21 branco e espesso, que se filtro uma vez frio.

20 Resultado: 150 mg (45%), sólido branco

Ponto de fusão: 263-270°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,65 (br s, 4H); 176 (d, 2H, J = 12,5 Hz); 1,88 (t, 2H, J = 13,6 Hz), 2,24 (t, 2H, J 12,4 Hz); 2,43 (d, 2H, J 12,9 Hz); 2,52-2,68 (m, 8H); 2,72 (d, 2H, J = 15,3 Hz); 3,88 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,88 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,94, 2,47 Hz); 7,22-7,30 (m, 1H); 7,31-7,46 (m, 5H); 10,79 (s, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,1; 29,1; 30,4; 43,0; 44,9; 57,6; 58,8; 71,6; 72,2; 102,3; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,6 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,9 (d, J = 11 Hz); 126,6; 126,8; 127,5; 132,4; 140,0; 141,7; 156,7 (d, J = 231 Hz); 171,3; 175,1.

Exemplo A-3:

5 **N-{4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (4:3) (Diastereómero apolar)**

La cetona 4-pirrolidina-4-il-4-fenilciclohexanona (243 mg, 1 mmol) se deixou junto con triptofol (161 mg, 1 mmol) em diclorometano absoluto (50 ml). A continuação, se agregou ácido metanosulfónico (0,13 ml, 2 mmol). La preparação se revolveu a TA 10 durante 16 hr, durante lo qual no se observou nenhum precipitado. La mescla de reação se mesclou con 1N NaOH (20 ml) e se revolveu durante 1 hr. La fase orgânica se separou e a fase aquosa se extraiu con diclorometano (2 x 20 ml). As fases orgânicas se purificaram se secaram e se reduziu a quantidade. Assim se obteve o espiro éter desejado como mescla de diastereoisómero (303 mg, 78%).

15 A mescla de diastereoisómero de espiro éter obtido (303 mg, 0,78 mmol) se revolveu durante 15 min com metanol (60 ml), o resíduo se separou mediante filtração (248 mg) e se cristalizou a partir de 2-propanol (150 ml). Logo precipitou o espiro éter a polar (89 mg). Reduziu-se a quantidade do filtrado e ademais se reteve uma mescla de diastereoisómero (103 mg).

20 O espiro éter puro obtido (89 mg, 0,23 mmol) se mesclou con etanol (45 ml) e se esquentou a 60°C. A esta suspensão se agregou ácido cítrico e metanol (48 mg, 0,25 mmol, 5 ml) e se revolveu durante 10 min a 60°C e durante 1 hr a TA. Absorveu-se o citrato apolar A-3 e se isolou como sólido incolor (75 mg, 17%) com um ponto de fusão de 259°C.

25 **Exemplo A-4:**

Diastereómero polar

N-{4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1)

La mescla de diastereoisómero de espiro éter retida em A-3 (103 mg, 0,285 mmol), 5 se dissolveu em etanol (80 ml) a 60°C e ao calor se mesclou com ácido cítrico e metanol (54 mg, 0,28 mmol, 5 ml). Se revolveu durante 1 hr a TA e mediante filtração se separou o citrato apolar (85 mg, 19%) que precipitou depois. El filtrado se reduziu a 2 ml, se mesclou com dietiléter (40 ml) e se absorveu o sólido incolor obtido. Se obteve 16% de citrato polar A-4 (73 mg) com um ponto de fusão de 179-10 180°C.

Exemplo A-5:

N-{6-fluoro-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1) (uno de dos diastereómeros possíveis)

15 Una solução de 4-butilo-4-pirrolidina-1-il - ciclohexanona (1,06 gr, 4,7 mmol) e 2-(5-fluoro-1H-3-il)etanol (854 mg, 4,7 mmol) em diclorometano anidro (60 ml) se mesclou sob esfriamento con gelo e argón com ácido trifluorometansulfónico (949 mg, 552 µL, 6,3 mmol) e se revolveu durante 1 d a temperatura ambiente. Logo, se agrego más ácido trifluorometansulfónico (300 mg, 174 µl, 2 mmol) e se revolveu 20 novamente a temperatura ambiente durante 1 d. A continuação, a mescla de reação se mesclo con 0,5 M de soda cáustica (48 ml) e se revolveu durante 20 min. Se separaram as fases; a fase aquosa se extraiu com diclorometano (2 x 20 ml) e as fases orgânicas unidas se secaram com sulfato de sódio. O produto bruto (1,8 gr) se purificou mediante cromatografia flash (180 gr, 20 x 5,6 cm) com cloroformo / 25 metanol (95:5).

Resultado: 370 mg (19%), sólido amarelado (Fração 1)

O produto se obteve como cloridrato. Provavelmente, a partir do cloridrato se originou o cloroformo que se utilizou na cromatografia.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,97 (t, 3H, J = 6,8 Hz); 1,35-1,41 (m, 4H); 1,46-1,52 (m, 2H); 1,57 (d, 2H, J = 14,6 Hz); 1,89-1,98 (m, 4H); 2,22 (dt, 2H, J = 14,6, 6,0 Hz); 2,35-2,45 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 2,78 (dt, 2H, J = 14,6, 3,5 Hz); 3,10 (dt, 2H, J = 13,0, 6,9 Hz); 3,63 (dt, 2H, J = 12,2 e 6,6 Hz); 3,92 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 6,81 (dt, 1H, J = 9,2 e 2,5 Hz); 7,06 (dd, 1H, J = 9,7, 2,4 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,8, 4,5 Hz); 10,36 (br s, 1H); 11,04 (s, 1H).

10 ¹³C-NMR (CDCl₃): 13,9; 22,6; 23,4; 25,1; 26,6; 27,0; 29,5; 32,6; 48,2; 60,3; 66,5; 71,0; 102,4 (d, J = 23 Hz); 106,1 (d, J = 4 Hz); 109,2 (d, J = 10 Hz); 112,4 (d, J = 10 Hz); 126,3 (d, J = 10 Hz); 132,4; 139,8; 157,5 (d, J = 233 Hz).

Ademais, se obteve mais produto impuro (Fração 2, 322 mg, 17%) e no, cetona transformada (Fração 3, 227 mg, 23%).

15 El espectro ¹H-NMR da mescla de produto bruto mostrou que só se havia originado um diastereoisómero e o alqueno. Este último não se isolou.

Se lavou uma solução de fração 1 (350 mg, 0,83 mmol) em cloroformo (20 ml) com solução de hidrogeno carbonato de sódio; a fase orgânica se secou com sulfato de sódio e se reduziu a quantidade ao vácuo.

20 Resultado: 204 mg (70%), sólido amarelado amorfo

Ponto de fusão: 70°C

¹H-NMR (CDCl₃): 0,93 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,21-1,38 (m, 4H); 1,38-1,42 (m, 2H); 1,48 (d, 2H, J = 12,8 Hz); 1,74 (d, 2H, J = 12,8 Hz); 1,74-1,84 (m, 4H); 1,88 (dt, 2H, J = 13,5, 2,9 Hz); 2,04 (dt, 2H, J = 13,2, 3,2 Hz); 2,69 (t, 4H, J = 5,8 Hz); 2,74 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,1, 2,5 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 9,5 e

2,4 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7, 4,3 Hz); 7,90 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 14,2; 22,5; 24,0; 24,1; 24,8; 27,0; 28,6; 30,8; 31,1; 44,1; 54,7; 59,7; 72,4; 103,2 (d, J = 24 Hz); 107,1 (d, J = 5 Hz); 109,4 (d, J = 26 Hz); 111,2 (d, J = 10 Hz); 127,6 (d, J = 10 Hz); 132,0; 141,7; 157,8 (d, J = 234 Hz).

5 Uma solução do sólido amarelo recém obtido (base livre da fração 1) (180 mg, 0,46 mmol) em etanol quente (15 ml) se mesclou com uma solução quente de ácido cítrico (90 mg, 0,46 mmol) em etanol (1,2 ml). De este modo, se produziu uma precipitação branca que se filtrou uma vez fria.

Resultado: 137 mg (50%), sólido branco

10 Ponto de fusão: 198-199°C

¹H-NMR (DMSO- d₆): 0,92 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,20-1,40 (m, 4H); 1,44-1,64 (m, 4H); 1,71 (br d, 2H, J = 12,7 Hz); 1,90 (br s, 6H); 2,12 (br t, 2H, J = 12,7 Hz); 2,57 (d, 2H, J = 15,0 Hz); 2,63 (t, 2H, J = 4 Hz); 2,66 (d, 2H, J = 15,0 Hz); 3,07 (br s, 4H); 3,89 (t, 2H, J = 5,1 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,1, 2,4 Hz); 7,15 (dd, 1H, J = 9,9, 2,3 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,5, 4,4 Hz); 10,64 (s, 1H); aprox. 11-12 (muito br s, 2 -3H).

15 1H, J = 8,5, 4,4 Hz); 10,64 (s, 1H); aprox. 11-12 (muito br s, 2 -3H).

Exemplo A-6:

N-{6-fluoro-4',9'-dihidro-4-bencil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-amino

(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilidos)-(4-metoxibenzil)amino

20 Una solução de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (4,69 gr, 30 mmol) e 4-metoxibenzilamino (5,35 gr, 5,06 ml, 39 mmol) em tetrahidrofurano anidro (45 ml) se mesclou con peneira molecular 4 Å (6 gr) e se revolveu durante 20 hr a temperatura ambiente. Para propósitos analíticos se tomou una parte de alíquota da solução e se reduziu ao vácuo.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,76-1,87 (m, 2H); 1,91 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,53 (t, 4H, J = 6,5 Hz);

3,79 (s, 3H); 4,00 (s, 4H); 4,49 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz); 7,21 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz).

A prova continha 4-metoxibenzilamino.

A mescla de reação se filtrou e a solução de reação se utilizou na etapa seguinte

5 sem maior preparação.

(8-benzil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)(4-metoxibenzil)amino

Num matraz quente, sob esfriamento con gelo e sob argón, se mesclou lentamente por gotejo una solução 2 M de cloruro de benzilmagnesio emtetrahidrofurano (10 ml, 20 mmol) com uma solução 0,6 M de (1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilidos)-(4-metoxibenzil)amino emtetrahidrofurano (17 ml, 10 mmol). A mescla se resolveu durante 20 hr a temperatura ambiente e, a continuação, se mesclou con solução de cloruro de amônio ao 20% (20 ml), sob esfriamento com água e gelo. La fase orgânica se separou e a fase aquosa se extraiu con dietiléter (3 x 20 ml). As fases orgânicas unidas se lavaram con 2 N de soda cáustica (20 ml) e água (20 ml), se 15 secaram con sulfato de sódio e se reduziu a quantidade ao vácuo. O produto bruto (3,7 gr, 22 x 7,5 cm) com etilacetato / ciclohexano (1:2) COM um 1% de trietilamino.

Resultado: 1,27 gr (34%), aceite amarelado

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,53-1,66 (m, 6H); 1,89-2,03 (m, 2H); 2,77 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 6,82-6,88 (m, 2H); 7,12-7,37 (m, 7H). Não se identificou 20 um próton substituível.

4-benzil-4-(4-metoxibenzilamino) ciclohexanona

A una solução de (8-benzil-1,4-dioxaespiro [4,5]dec-8-il)(4-metoxibenzil)amino (1,2 gr, 3,3 mmol) em acetona (17 ml) se agregou 6 M de ácido clorídrico (7 ml). A solução de reação se revolveu durante 20 min a temperatura ambiente; a 25 continuação, se basificó (pH~9) con solução ao 25% de carbonato de potássio e se

extraiu con dietiléter (3 x 20 ml). As fases orgânicas unidas se secaram con sulfato de sódio e se reduziu a quantidade a aproximadamente 10 ml. O precipitado obtido se filtrou e se secou ao vácuo.

Resultado: 790 mg (74%), sólido branco

5 Ponto de fusão: 122-124 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 0,96 (br s, 1H); 1,76 (dt, 2H, J Pts 13,6, 4,6 Hz); 1,84-1,97 (m, 2H); 2,10=2,24 (m, 2H); 2,65=2,80 (m, 2H); 2,86 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 6,85-6,91 (m, 2H); 7,12-7,36 (m, 7H).

6'-fluoro-4',9'-dihidro-N-(4-metoxibenzil)-4-bencil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-

10 **pirano[3,4-b]indol]-4-il-amino**

A una solução de 4-benzil-4-(4=metoxibenzilamino) ciclohexanona (760 mg, 2,35 mmol) e 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etanol (421 mg, 2,35 mmol) em diclorometano (50 ml) se agregou por gotejo, e sob esfriamento com gelo e água, ácido trifluorometansulfónico (458 mg, 266 µL, 3,05 mmol). A mescla de reação se revolveu durante 20 hr a temperatura ambiente. Logo, se mesclou con 0,5 M de soda cáustica (24 ml) e se revolveu durante 2 hr a temperatura ambiente. Separou-se a fase orgânica e a fase aquosa se extraiu con diclorometano (3 x 25 ml). as fases orgânicas unidas se lavaram con solução de cloruro de sódio (50 ml), se secaram con sulfato de sódio e se reduziu a quantidade ao vácuo.

15 Resultado: 1,07 gr (94%), sólido branco

Ponto de fusão: 76-79°C

¹H-NMR (CDCl₃): 1,52 (d, 2H, J = 13 Hz); 1,71-1,95 (m, 4H); 2,07 (dt, 2H, J = 13,1 e 3,3 Hz); 2,74 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 2,85 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 2H), 3,99 (t, 2H, J = 5,34); 6,81-6,97 (m, 3H); 7,06-7,41 (m, 10H); 7,96 (br s, 1H).

20 ¹³C-NMR (CDCl₃): 22,7; 30,7 (4); 44,9; 45,5; 53,6; 54,4; 55,5; 59,9; 72,5; 103,4 (d, J

= 24 Hz); 107,4; 109,7 (d, J = 25 Hz); 111,5 (d, J = 10 Hz); 114,2 (2); 126,5; 127,7 (d, J = 10 Hz); 128,4 (2); 129,3 (2); 130,7 (2); 132,3; 133,3; 137,7; 141,5; 158,1 (d, J = 233 Hz); 159,1.

A uma solução quente do espiro éter recém elaborado (120 mg, 0,25 mmol) em 5 etanol (1 ml) se agregou una solução de ácido cítrico (96 mg, 0,5 mmol) em etanol (0,5 ml). Uma vez fria, a solução se mesclou com dietiléter (20 ml). El precipitado obtido se filtrou, se lavou com etanol e se secou ao vácuo.

Resultado: 70 mg (41%), sólido branco

Ponto de fusão: 135-141 °C

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,53-1,84 (m, 6H); 1,95-2,15 (m, 2H); 2,62 (q, 4H, J = 15,3 Hz); 2,55-2,65 (m, 2H); 2,88 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,81 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,97 (s, 2H); 6,86 (dt, 1H, J = 9,3, 2,5 Hz); 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,20-7,37 (m, 7H); 7,48 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 10,66 (s, 1H).

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-bencil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-

15 **b]indol]-4-il}-amino**

Una solução da base livre do citrato 6'-fluoro-4',9'-dihidro-N-(4-metoxibenzoil)-4-bencil-espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amino (200 mg, 0,4 mmol) em tetrahidrofurano (20 ml) e metanol (20 ml) se mesclou com paládio ao 10% em carbono ativo (40 mg) e se hidrato durante 7 hr a 3 bar e 40°C A continuaçāo, a 20 mescla de reação se filtrou mediante filtro dobrado; o resíduo do filtro se lavou com metanol e o filtrado se reduziu ao vácuo. El producto bruto (186 mg) se purificou mediante cromatografia flash (20 gr, 21 x 2 cm) con metanol.

Resultado: 136 mg (64%), sólido coloreado

Ponto de fusão: 198-205 °C (conc.)

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,2-1,38 (m, 2H); 1,52-1,82 (m, 5H); 1,91-2,42 (m, 3H); 2,46-

2,71 (m, 4H); 3,82 (t, 2H, J = 5,0 Hz); 6,78-6,89 (m, 1H); 7,04-7,31 (m, 7H); 11,0 (s, 0,7H); 11,07 (s, 0,3H).

^{13}C -NMR (DMSO-d₆): 22,0; 28,0; 28,7; 29,7; 29,9 (2); 31,6; 43,5; 50,0; 50,9; 58,7; 58,8; 71,6; 71,7; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,4 (d, J = 4 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,7 (d, J = 10 Hz); 126,5 (d, J = 10 Hz); 127,7 (2); 130,6 (2C); 132,0; 132,2; 137,9; 141,9; 156,6 (d, J = 231 Hz).

A pesar de que se originou a partir de um diastereoisómero puro, os espectros NMR mostraram em forma parcial um grupo de sinais duplicado.

Análises sobre a efetividade dos compostos conforme à invenção:

10 Os dados obtidos nos seguintes ensaios e modelos se resumo na tabela 1.

Medição do enlace ORL1

Os derivados de ciclohexano da fórmula geral I se analisaram num ensaio de enlace a receptor, con ^3H -nociceptina/Orfanina FQ com membranas de celas recombinantes CHO-ORL1. Este sistema de prova se realizou conforme aos métodos apresentados 15 por Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, págs. 816-824). La concentração de ^3H -nociceptina/Orfanina FQ nestas provas alcançou a 0,5 nM. Os ensaios de enlace se realizaram con 20 μg de proteína de membrana por cada 200 μl de preparação em 50 nM de Hepes, pH 7,4, 10mM MgCl₂ e 1 mM de EDTA. El enlace com o receptor ORL1 se determinou utilizando 1 mg de contas WGA-SPA 20 (Amersham/Pharmacia, Freiburgo), por medio de una hora de incubação da preparação a temperatura ambiente e a posterior medição no contador de escintilação Trilux (Wallac, Finlândia). La afinidade se entrega na tabela como valor K_i nano molar o como % de inibição a $c=1 \mu\text{M}$.

Medição do enlace μ

25 A afinidade do receptor com o receptor humano μ -opiato se determino numa

preparação homogênea em micro placas de título. Ademais se incubaram series de diluição do derivado de ciclohexano espirocíclico substituído a provar, com uma preparação de membrana de receptor (15-40 μ de proteína por 250 μ l de preparação de incubação) de celas CHO-K1, que expressam el receptor μ -opiato (preparação de membrana de receptor RB-HOM da firma NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 5 1 nmol/l del ligando radioativo [3 H]-naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Bélgica) e 1 mg de contas WGA-SPA (contas de aglutinina de gérmen de trigo SPA da firma Amersham/Pharmacia, Freiburgo, Alemanha) num volume total de 250 μ l durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como solução tampão de incubação se 10 utilizou 50 mmol/l de tris-HCl complementado con 0,05% de peso de azida de sódio e con 0,06% de peso de seroalbumina bovina. Ademais, para determinar o enlace no específico se adicionaram 25 μ mol/l de naloxon. Ao finalizar os noventa minutos de incubação, as micro placas de título se centrifugaram a 1000 gr durante 20 minutos e se mediu a radioatividade num contador β (Microbeta-Trilux, firma 15 PerkinElmer Wallac, Freiburgo, Alemanha). Se determinou a supressão porcentual do ligando radioativo a partir de sua união com o receptor humano μ -opiato a uma concentração da sustância de prova de 1 μ mol/l e se indicou como inibição porcentual (% de inibição) do enlace específico. A partir da supressão porcentual mediante diferentes concentrações dos compostos a testar da fórmula geral I IC50, 20 se calcularam as concentrações de inibição que produziam um 50% de supressão do ligando radioativo. Os valores Ki das sustâncias de prova se obtiveram calculando mediante a relação Cheng-Prusoff.

Em alunos casos se desistiu de calcular o valor Ki e só se determinou a inibição em uma concentração de prova de 1 μ M.

25 **Análises comparativos**

Se compararam compostos que apresentavam o mesmo corpo de base e que só se diferenciavam nos resíduos R¹ e R².

1.) R³ = fenilo, R⁸ = F, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ = H

| Nº | NR ¹ R ² | % inibição (ORL1) [1 μM] | Ki (ORL1) Médio (μM) | % inibição (μ) [1 μM] | Ki (μ) Médio (μM) |
|-----|---|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|
| V-1 |  | 99 | 0,0032 | 86 | 0,0027 |
| V-2 |  | 91 | 0,0112 | 100 | 0,0008 |
| V-3 |  | 0 | | 17 | 0,7367 |
| V-4 |  | 2 | | 8 | |
| V-5 |  | 76 | | 65 | 1,4100 |
| A-1 |  | 91 | 0,0123 | 10 | 0,0019 |
| A-2 |  | 56 | 0,3833 | 98 | 0,0018 |
| V-6 |  | 18 | | 39 | |
| V-7 |  | -8 | 2,9000 | -16 | 6,9433 |

Ambos compostos V-1 e V-2 apresentam uma afinidade muito alta com o μ-opioide e

5 com o receptor ORL1. No caso do receptor μ-opioide, o valor Ki se encontra dentro do rango nano molar sob; no caso do receptor ORL1 num lugar, dentro do rango nano molar sob de dois lugares. Ao substituir um grupo CH₃ por um resíduo fenilo o

bencilo se obtêm compostos que só apresentam uma afinidade no espectro micro molar (V-6, V7). No caso do fechamento do anel entre os resíduos R¹ e R² no se perda afinidade com o anel de piperidina, morfolina o piperazina; sem embargo, diminui a valores dentro do rango micro molares. Só no caso da pirrolidona e da 5 acetidina se seguem obtendo valores Ki para os componentes Opioide. Os compostos possuem uma maior estabilidade metabólica em comparação com os compostos de dimetil, dado que no se formam mediante n-desmetilização.

Como se mostra na tabela anterior, o metabolito n-demetilo de V-1, o V-2, possui 10 uma alta atividade ao igual que a sustância madre V-1. Dado que um metabolito ativo deve submeter se a custosas análises no desenvolvimento de um medicamento, é conveniente evitar um metabolito. A-1 e A-2 não formam os metabolitos n-demetilo.

2.) R³ = fenilo, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ = H

| Nº | NR ¹ R ² | % inibição (ORL1) [1 μM] | Ki (ORL1) Médio (μM) | % inibição (μ) [1 μM] | Ki (μ) Médio (μM) |
|-----|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|
| V-8 | | 98 | 0,0002 | 96 | 0,0012 |
| V-9 | | 5 | | -3 | |
| A-3 | | 95 | 0,0035 | 94 | 0,0011 |
| A-4 | | 61 | 0,11 | 100 | 0,0098 |

(Diastereómer
o apolar)

(Diastereómer
o polar)

| | | | | | |
|------|--|-----|--|----|--|
| V-10 | | -2 | | 43 | |
| V-11 | | -12 | | 2 | |

Só o composto A-3, onde NR^1R^2 significa pirrolidona, apresenta uma afinidade com o receptor μ u ORL1, comparável à de V-8. O resto das variações em R^1 e R^2 pioravam a afinidade.

3.) $R^3 = n\text{-butilo}$, $R^8 = F$, $R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10} = H$

| Nº | NR^1R^2 | % inibição | | % inibição | |
|------|-----------|---------------------|------------|------------------|------------|
| | | (ORL1) [1 μM] | | (μ) [1 μM] | |
| | | O | O | Ki (ORL1) | Ki (μ) |
| | | Ki (μM) | Médio (μM) | Médio (μM) | Médio (μM) |
| V-12 | | 0,0016 | | 0,0009 μM | |
| V-13 | | | 6 | | 39 |
| A-5 | | | 47 | | 94 |
| V-14 | | | 9 | | 42 |
| V-15 | | | 8 | | 34 |

5) Também na serie mencionada em 3.), só o composto A-5 apresenta uma alta afinidade com o receptor μ -opioide, ademas do composto V-12 ($NR^1R^2 =$ dimetilamino).

4.) $R^3 = bencilo$, $R^8 = F$, $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} = H$

| Nº | NR ¹ R ² | % inibição (ORL1) [1 µM] | % inibição (µ) [1 µM] |
|-----------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | | | O |
| | | | Ki (µ) |
| | | | Médio (µM) |
| A-6 | NH ₂ | 27 | 90 |
| V-16 1 | | 11 | 38 |
| V-17 | | 5 | 39 |
| V-18 | | 10 | 26 |
| V-19 | | 8 | -2 |
| V-20 | | -3 | 7 |
| V-21 | | 49 | 1,2 µM |

(Na serie comparativa do número 4.) se mostra que também R¹ e R² = H, em comparação com as outras variadas possibilidades de substituição, também dão origem a compostos muito ativos. Também no caso de estes compostos se da que possuem vantagens em quanto ao metabolismo, dado que no formam metabolitos n-5 demetilo.

Solução parenteral de um derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à

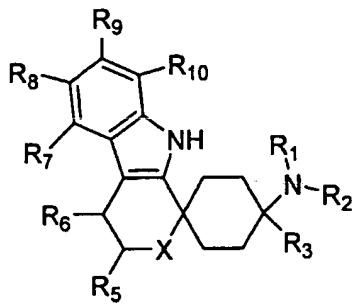
invenção

38 gramas do derivado de ciclohexano espiro cílico conforme à invenção, em este caso, o exemplo 3, se dissolveu a temperatura ambiente em 1 lt de água para propósitos de injeção e, a continuação, se regulou agregando glicose anidra em 5 condições isotonas para propósitos de injeção.

REIVINDICAÇÕES

1. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO DA FÓRMULA GERAL

I,



5 CARACTERIZADO por

R¹ e R² em forma conjunta formarem um anel e reapresentam –CH₂CH₂CH₂– o –CH₂CH₂CH₂CH₂–

o

R¹ e R² significam H;

10 R³ é alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; arilo ou heteroarilo, seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo o cicloalquilo C₃₋₈, unido mediante grupo alquilo C₁₋₃, seja

15 não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R⁵ é =O; H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma

20 simples ou múltipla; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R⁶ é H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla, arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo, unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

o R⁵ e R⁶ em forma conjunta significam (CH₂)_n con n= 2, 3, 4, 5 ó 6, onde cada átomo de hidrogeno também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN ó alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente significam H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

onde R¹³ é H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R¹⁴ e R¹⁵ em forma independente significam H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla, o cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, não

substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

5 o R¹⁴ e R¹⁵ em forma conjunta formam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

onde R¹⁶ é H; alquilo C₁₋₅ saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

X significa O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷;

10 R¹⁷ é H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado; COR¹² o SO₂R¹²,

onde R¹² é H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈ seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não

15 substituído; arilo ou heteroarilo, seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

em forma do racemato; dos enantiómeros, diastereómeros, mesclas de enantiómeros o diastereómeros ou de um enantiómeros ou Diastereómero; dos

20 ácidos ou cátions fisiologicamente compatíveis com as bases e/ou sais.

2. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO por R¹ e R² em forma conjunta formarem um anel e reapresentam –CH₂CH₂CH₂– o –CH₂CH₂CH₂CH_{2s}–

o

25 R¹ e R² significam H;

R³ é alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; arilo ou heteroarilo, seja não substituído ou substituído em forma

5 simples ou múltipla; arilo o cicloalquilo C₃₋₈, unido mediante grupo alquilo C₁₋₃, seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R⁵ é =O; H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma

10 simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

R⁶ é H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou

15 substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla, arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo, unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

20 o R⁵ e R⁶ em forma conjunta significam (CH₂)_n con n= 2, 3, 4, 5 ó 6, onde cada átomo de hidrogeno também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN ó alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente significam

H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵,

25 SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, não substituído ou

substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

5 onde R¹³ é H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

10 R¹⁴ e R¹⁵ em forma independente significam H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla, o cicloalquilo C₃₋₈, seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

15 o R¹⁴ e R¹⁵ em forma conjunta formam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

20 onde R¹⁶ é H; alquilo C₁₋₅ saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla;

X significa O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷;

R¹⁷ é H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado; COR¹² o SO₂R¹²,

25 onde R¹² é H; alquilo C₁₋₅, seja saturado ou não saturado, ramificado ou não

ramificado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈ seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; arilo ou heteroarilo, seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; o arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃,

5 seja substituído em forma simples ou múltipla ou não substituído; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵; onde, “alquilo substituído” e “cicloalquilo substituído” se refere a alquilo o cicloalquilo substituído por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂ e;

e “arilo substituído” o “heteroarilo substituído” se refere arilo ou heteroarilo substituído por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂,

10 em forma de racemato; os enantiómeros, diastereómeros, mesclas dos enantiómeros o dos diastereómeros ou um enantiómeros ou Diastereómero isolado; as bases e/ou sais de ácidos ou cátions fisiologicamente compatíveis.

15 3. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **CARACTERIZADO** por R¹ e R² em forma conjunta formam um anel e significam –CH₂CH₂CH₂– ou –CH₂CH₂CH₂CH₂–.

4. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO**, de acordo com as reivindicações 1 á 3, **CARACTERIZADO** por R³ ser fenilo, bencilo o fenetilo, seja

20 não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla no anel; alquilo C₁₋₅, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; cicloalquilo C₄₋₆, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4 triazolilo ou bencimidazolilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla.

25 5. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO**, de acordo com a

reivindicação 4, CARACTERIZADO por R³ ser otonina fenilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo com F, Cl, CN, CH₃; tienilo; etilo, n-propilo ou n-butilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo com OCH₃, OH ou OC₂H₅, em especial com OCH₃.

5 6. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO, de acordo com as reivindicações 1 a 3, CARACTERIZADO pelo resíduo R⁵ ser H, CH₃, COOH, COOCH₃, CH₂Ofenilo, onde o resíduo de fenilo pode substituir se com F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂, ou CH₂OH.

7. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO, de acordo com as 10 reivindicações 1 a 3, CARACTERIZADO por R⁶ poder significar H, metilo, etilo CF₃, bencílo ou fenilo, onde o resíduo de bencílo ou fenilo pode substituir se com F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂.

8. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO, de acordo com as reivindicação 1 a 3, CARACTERIZADO por R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente 15 serem H, alquilo C₁₋₅, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltipla; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃, tienilo, pirimidinilo, piridilo, N(CH₃)₂ ou não₂.

9. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, CARACTERIZADO por X ser O.

20 10. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, CARACTERIZADO por X ser NR¹⁷.

11. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO por se escolherem do grupo
25 N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-acetidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

N-(4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (4:3);

5 N-(4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1);

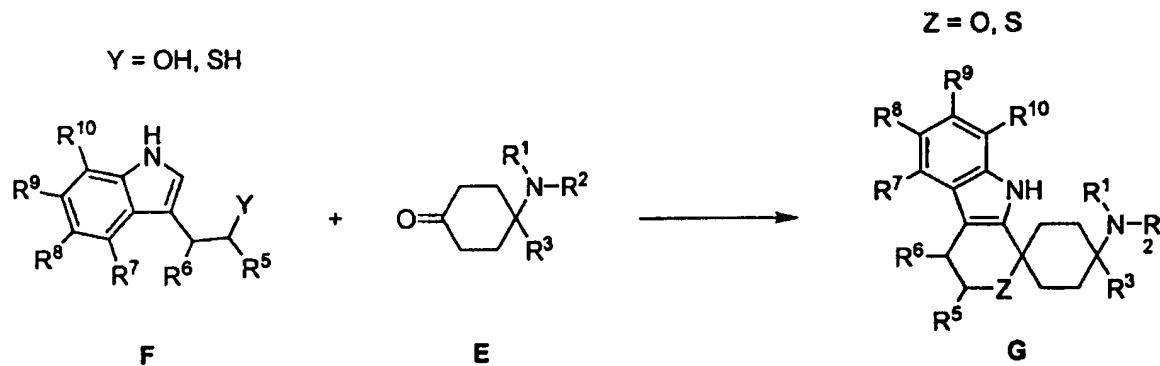
N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1); e

N-(6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-bencil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il)-

10 amino;

dado o caso, também como mescla.

**12. PROCESSO PARA ELABORAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOHEXANO
ESPIRO CÍCLICO** de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO por um
educto da fórmula geral E



se transforma com um educto da fórmula geral F o H, adicionando ácido o su éster de trimetilsililo, por exemplo, éster de trimetilsililo de ácido trifluorometansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico ou ácido trifluoroacético, num solvente apropriado, como por exemplo, dicloroetano, 5 diclorometanocloroformo, acetonitrilo, dietiléter ou nitro metano, em dondos resíduos R¹ a R³ e R⁵ a R¹⁰ possuem os significados entregados na reivindicação 1.

13. **PROCESSO PARA ELABORAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO**, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO por X** significar NR¹⁷ e R¹⁷ é COR¹² o SO₂R¹², caracterizado porque um derivado de 10 ciclohexano espiro cílico, no que X significa NH, se transforma adicionando base, por exemplo, trietilamino, com um anidrido ou um cloruro de ácido, de preferênci sob irradiação de microondas.

14. **PROCESSO PARA ELABORAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO**, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO pelo X** significar SO ou SO₂, caracterizado por um derivado de ciclohexano espiro cílico, 15 no que X significa S, se oxida com ajuda de um agente oxidante, por exemplo, H₂O₂.

15. **MEDICAMENTO QUE CONTEM AO MENOS UM DERIVADO DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO** conforme uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO por** poder ser elegido de entre a forma do seu racemato, dos 20 estereoisómeros puros, em especial enantiómeros e diastereómeros, em qualquer relação de mescla; em forma de seus ácidos o suas bases o em forma de seus ácidos o cátions fisiologicamente compatíveis com seus sais, onde os ácidos fisiologicamente compatíveis se selecionam a partir do grupo formado por ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, 25 ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido

fumárico, ácido láctico, ácido glutamínico, ácido sacarínico, ácido monometilsebacínico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipônico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico; o em forma de 5 seus solvatos, em especial hidratos, como também, dado o caso, contem sustâncias auxiliares ou acessórias e/ou, dado o caso, outras sustâncias ativas.

16. **USO DE UM DERIVADO DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO**, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO por** poder ser eleito de entre a forma do seu racemato; dos estereoisómeros puros, em especial, 10 enantiómeros e diastereómeros, em qualquer relação de mescla; em forma de seus ácidos ou suas bases o em forma de seus sais, em especial as sais fisiologicamente compatíveis ou ácidos ou cátions fisiologicamente compatíveis com as bases e/ou sais; ou em forma de seus solvatos, em especial os hidratos; para elaborar um medicamento para o tratamento da dor, em especial, dores agudas, neuropáticos o 15 crônicos.

17. **USO DE UM DERIVADO DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO**, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO por ser** útil para elaborar um medicamento para o tratamento de estados de angustia, estresse e síndromes relacionados com o estresse, depressões, epilepsia, doença de Alzheimer, 20 demência senil, disfunções cognitivas em geral, transtornos do aprendizado e do pensamento (como nootrópicos), inflamações, abuso e/ou dependência do álcool, de drogas e/ou de medicamentos e/ou disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, tinitus, prurito, enxaqueca, surdez, falta de motilidade intestinal, ingestão perturbada de alimentos, anorexia, obesidade, transtornos 25 locomotor, diarréia, caquexia, incontinência urinaria ou bem como relaxante

muscular, anticonvulsivo ou anestésico, ou bem para co administrar se com analgésicos Opioide ou com um anestésico, para o tratamento da diureses ou antinatriuresis, com ansiolíticos, para o tratamento da modulação da atividade motora, para modulação da distribuição de neuro transmissores e o tratamento das 5 doenças neuro degenerativas relacionadas, para o tratamento de inflamações e/ou a redução do potencial de adição dos Opioide.

110806794-5

1/1

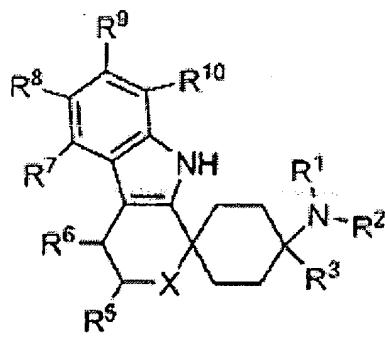
RESUMO

DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIRO CÍCLICO. A presente invenção se relaciona com os derivados de ciclohexano espiro cílico, o processo para sua fabricação, o medicamento que contem estes compostos e o uso dos derivados de 5 ciclohexano espiro cílico para fabricar medicamentos.

REIVINDICAÇÕES

1. DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO DA FÓRMULA GERAL

I,



5 CARACTERIZADO por,

R¹ e R² em forma conjunta formarem um anel e representam –CH₂CH₂CH₂– ou –CH₂CH₂CH₂CH₂– ou R¹ e R² significam H;

R³ é alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, já seja 10 saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; arilo ou heteroarilo, já seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou cicloalquilo C₃₋₈, unido mediante grupo alquilo C₁₋₃, já seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

R⁵ é =OU; H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, 15 não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

20 R⁶ é H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou

substituído em forma simples ou múltiplo; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo, arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo, unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma

5 simples ou múltiplo;

ou R⁵ e R⁶ em forma conjunta significam (CH₂)_n com n= 2, 3, 4, 5 ou 6, onde cada átomo de hidrogênio também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN ou alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente significam H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³,

10 SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

15 onde R¹³ é H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo

20 C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

R¹⁴ e R¹⁵ em forma independente significam H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo, ou cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não

25 substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou

heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

ou R¹⁴ e R¹⁵ em forma conjunta formam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆,

5 onde R¹⁶ é H; alquilo C₁₋₅ saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

X significa OU, S, SO, SO₂ ou NR¹⁷;

R¹⁷ é H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado; COR¹² ou SO₂R¹²,

10 onde R¹² é H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈ já seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; arilo ou heteroarilo, já seja substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, já seja substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

15 em forma do racemato; dos enantiômeros, diastereômeros, misturas de enantiômeros ou diastereômeros ou de um enantiômero ou diastereômero; dos ácidos ou cátions fisiológicamente compatíveis com as bases e/ou sais;

Onde os ácidos fisiológicamente compatíveis se seleccionam a partir do grupo

20 formado por ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido glutamínico, ácido sacarínico, ácido monometilsebacínico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzólico, ácido 2,4,6-trimetilbenzólico, ácido □-lipônico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrrico e/ou ácido aspártico;

como também os seguintes compostos:

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-acetidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-5-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

N-{4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (4:3);

N-{4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1);

10 N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1); e
4-(acetidin-1-il)-6'-fluoro-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol] 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato (1:1);

2. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com a

15 reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por “alquilo substituído” ou “cicloalquilo substituído” significar alquilo ou cicloalquilo substituído por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂ e
“arilo substituído” ou “heteroarilo substituído” significa arilo ou heteroarilo substituído por F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂.

20 3. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **CARACTERIZADO** por R¹ e R² em forma conjunta formarem um anel e significam –CH₂CH₂CH₂– ou –CH₂CH₂CH₂CH₂–.

4. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com as reivindicações 1 ou 3, **CARACTERIZADO** por R³ ser fenilo, bencílo ou fenetílo, já 25 seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo no anel; alquilo C₁₋₅,

não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; cicloalquilo C₄₋₆, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; piridilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4 triazolilo ou bencimidazolilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo.

5 5. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, conforme a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** por R³ ser fenilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo com F, Cl, CN, CH₃; tienilo; etilo, n-propilo ou n-butilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo com OCH₃, OH u OC₂H₅, em especial com OCH₃.

10 6. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo resíduo R⁵ ser H, CH₃, COOH, COOCH₃, CH₂O fenilo, onde o resíduo de fenilo pode ser substituído com F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂, ou CH₂OH.

7. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, **CARACTERIZADO** por R⁶ poder significar H, metilo, etilo CF₃, bencilo ou fenilo, onde o resíduo de bencilo ou fenilo pode ser substituído com F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂.

15 8. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, **CARACTERIZADO** por R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente serem H, alquilo C₁₋₅, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃, tienilo, pirimidinilo, piridilo, N(CH₃)₂ ou NO₂.

20 9. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** por X ser OU.

25 10. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com uma das

reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** por X ser NR¹⁷.

11. **DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por serem do grupo

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-

5 acetidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-

pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (2:1);

N-{4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (4:3);

10 N-{4',9'-dihidro-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1);

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-

pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1); e

N-{6'-fluoro-4',9'-dihidro-4-bencil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4il}-

15 amino;

4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol] (diastereômero polar);

4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-2',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol];

20 4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol];

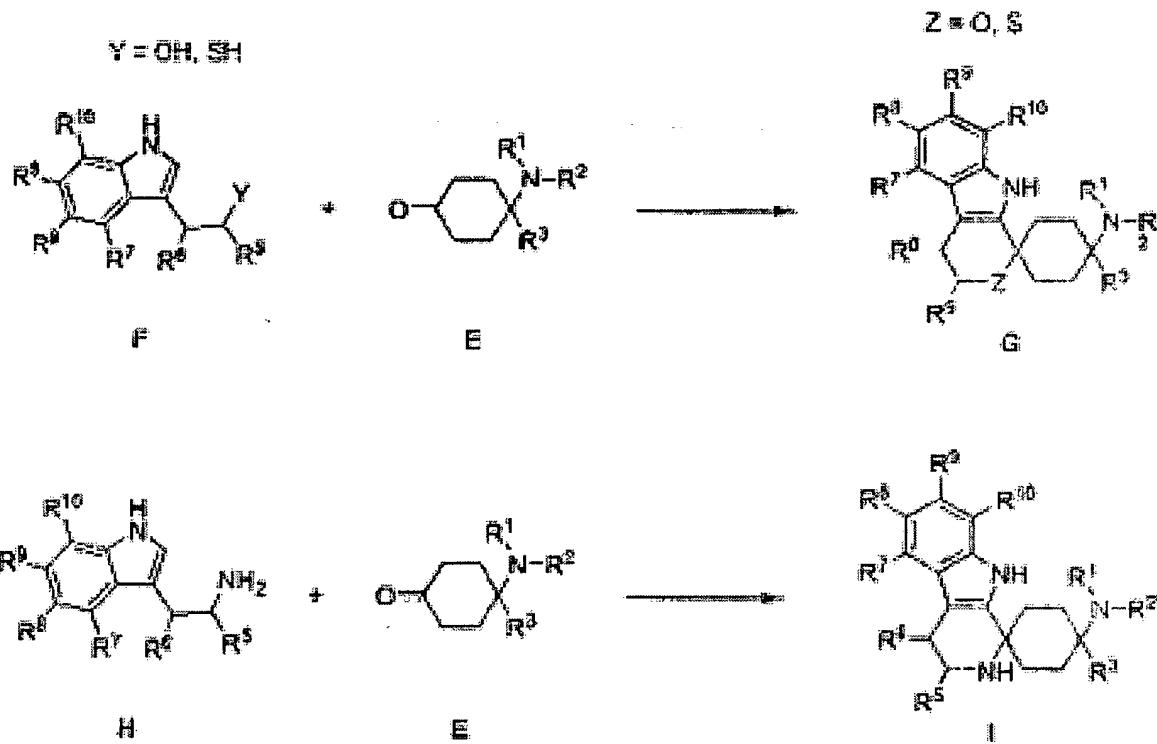
1-(4-(acetidin-1-il)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-em-1-ona (diastereômero polar); e

4-(acetidin-1-il)-6'-fluoro-4-(tiofen-2-il)-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-

25 pirano[3,4-b]indol] 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato (1:1) (diastereômero apolar);

segundo o caso, também como mistura.

12. PROCESSOS PARA A ELABORAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO por um eduto da fórmula geral E



se transformar com um eduto da fórmula geral F ou H, adicionando ácido ou seu éster de trimetilsililo, por exemplo, éster de trimetilsililo de ácido trifluorometansulfônico, ácido trifluorometansulfônico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metansulfônico ou ácido trifluoroacético, em um solvente apropriado, como por exemplo, dicloroetano, diclorometanocloroformo, acetonitrilo, dietiléter ou nitrometano, onde os resíduos R¹ a R³ e R⁵ a R¹⁰ possuem os significados entregados na reivindicação 1.

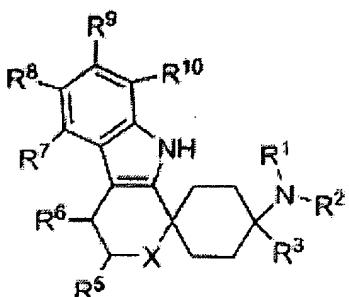
13. PROCESSOS PARA A ELABORAÇÃO DE DERIVADOS DE
CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO, de acordo com a reivindicação 1, nos que X
15 significa NR¹⁷ e R¹⁷ é COR¹² ou SO₂R¹², CARACTERIZADO por um derivado de
ciclohexano espirocíclico, no que X significa NH, se transformar adicionando base,

por exemplo, trietilamino, com um anhídrido ou um cloruro de ácido, de preferência sob irradiação de microondas.

14. **PROCESSOS PARA A ELABORAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com a reivindicação 1, nos que X 5 significa SO ou SO₂, **CARACTERIZADO** por um derivado de ciclohexano espirocíclico, no que X significa S, se oxidar com ajuda de um agente oxidante, por exemplo, H₂O₂.

15. **MEDICAMENTO QUE CONTÉM AO MENOS UM DERIVADO DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO**, de acordo com uma das reivindicações 1 à 11, 10 **CARACTERIZADO** por segundo o caso na forma de seu racemato, dos estereoisômeros puros, em especial enantiômeros e diastereômeros, em qualquer relação de mistura; em forma de seus ácidos ou suas bases ou na forma de seus ácidos ou cátions fisiológicamente compatíveis com seus sais, onde ácidos fisiológicamente compatíveis se seleccionam a partir do grupo formado por ácido 15 clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido glutamínico, ácido sacarínico, ácido monometilsebacínico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzólico, ácido 2,4,6-trimetilbenzólico, ácido α -lipônico, 20 acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrrico e/ou ácido aspártico; ou na forma de seus solvatos, em especial hidratos, como também, segundo o caso, contendo substâncias auxiliares ou acesórias e/ou, segundo o caso, outras substâncias ativas.

16. **USO DE UM DERIVADO DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO DA FÓRMULA GERAL I,**



CARACTERIZADO por,

R¹ e R² em forma conjunta formarem um anel e representam –CH₂CH₂CH₂– ou –CH₂CH₂CH₂CH₂– ou R¹ e R² significam H;

5 R³ é alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; arilo ou heteroarilo, já seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou cicloalquilo C₃₋₈, unido mediante grupo alquilo C₁₋₃, já

10 seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

R⁵ é =OU; H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

15

R⁶ é H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo, arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou

20

heteroarilo, unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

ou R⁵ e R⁶ em forma conjunta significam (CH₂)_n com n= 2, 3, 4, 5 ou 6, onde cada átomo de hidrogênio também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³,

5 CN ou alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente significam H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵;

alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou

10 múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

onde R¹³ é H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma

15 simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

R¹⁴ e R¹⁵ em forma independente significam H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma

20 simples ou múltiplo, ou cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

25 ou R¹⁴ e R¹⁵ em forma conjunta formam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ ou

$(\text{CH}_2)_{3-6}$,

onde R^{16} é H; alquilo C₁₋₅ saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

X significa OU, S, SO, SO₂ ou NR¹⁷;

5 R¹⁷ é H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado; COR¹² ou SO₂R¹²,

onde R¹² é H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈ já seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltiplo ou

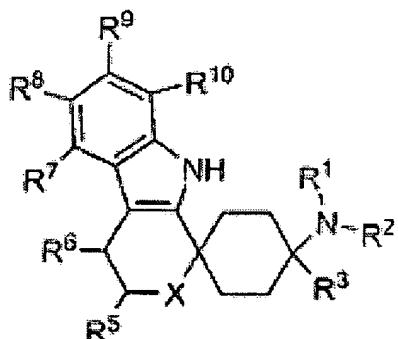
10 não substituído; arilo ou heteroarilo, já seja substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, já seja substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

em forma do racemato; dos enantiômeros, diastereômeros, misturas de enantiômeros ou diastereômeros ou de um enantiômero ou diastereômero; dos

15 ácidos ou cátions fisiológicamente compatíveis com as bases e/ou sais;

para elaborar um medicamento para o tratamento da dor, em especial da dor aguda, neuropática ou crônica.

17. USO DE UM DERIVADO DE CICLOHEXANO ESPIROCÍCLICO DA FÓRMULA GERAL I,



CARACTERIZADO por,

R¹ e R² em forma conjunta formarem um anel e representam –CH₂CH₂CH₂– ou –

CH₂CH₂CH₂CH₂– ou R¹ e R² significam H;

R³ é alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado,

5 substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; arilo ou heteroarilo, já seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou cicloalquilo C₃₋₈, unido mediante grupo alquilo C₁₋₃, já seja não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

10 R⁵ é =OU; H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃,

15 não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

R⁶ é H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; cicloalquilo C₃₋₈, saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo, arilo ou heteroarilo, não 20 substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo, unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

ou R⁵ e R⁶ em forma conjunta significam (CH₂)_n com n= 2, 3, 4, 5 ou 6, onde cada átomo de hidrogênio também pode ser substituído por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³,

25 CN ou alquilo C₁₋₅;

R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ em forma independente significam H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=OU)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou 5 múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

onde R¹³ é H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma 10 simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

R¹⁴ e R¹⁵ em forma independente significam H; alquilo C₁₋₅, já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma 15 simples ou múltiplo, ou cicloalquilo C₃₋₈, já seja saturado ou não saturado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

20 ou R¹⁴ e R¹⁵ em forma conjunta formam CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆,

onde R¹⁶ é H; alquilo C₁₋₅ saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou substituído em forma simples ou múltiplo;

X significa OU, S, SO, SO₂ ou NR¹⁷;

25 R¹⁷ é H; alquilo C₁₋₅, saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado; COR¹²

ou SO_2R^{12} ,

onde R^{12} é H; alquilo C_{1-5} , já seja saturado ou não saturado, ramificado ou não ramificado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} já seja saturado ou não saturado, substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; arilo ou heteroarilo, já seja substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo unido mediante alquilo C_{1-3} , já seja substituído em forma simples ou múltiplo ou não substituído; OR^{13} ; $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; em forma do racemato; dos enantiômeros, diastereômeros, misturas de enantiômeros ou diastereômeros ou de um enantiômero ou diastereômero; dos ácidos ou cátions fisiológicamente compatíveis com as bases e/ou sais; para elaborar um medicamento para o tratamento de estados de angústia, estresse e síndromes relacionados com o estresse, depressão, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas em geral, trastornos de aprendizagem e do pensamento (como nootrópico), inflamações, abuso e/ou dependência do álcool, de drogas e/ou de medicamentos e/ou disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, tinnitus, prurito, enxaqueca, surdez, falta de motilidade intestinal, ingestão perturbada de alimentos, anorexia, obesidade, transtornos locomotores, diarréia, caquexia, incontinência urinária ou bem como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico, ou bem para ser coadministrado com analgésicos opioides ou com um anestésico, para o tratamento da diurese ou antinatriurese, com ansiolíticos, para o tratamento da modulação da atividade motora, para a modulação da distribuição de neurotransmissores e o tratamento das doenças neurodegenerativas relacionadas, para o tratamento de inflamações e/ou a redução do potencial de adição dos opioides.