



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 316 559**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

C07D 221/20 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02725733 .6**

(96) Fecha de presentación : **18.04.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1385514**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2004**

(54) Título: **Compuestos espiroindeno y espiroindano.**

(30) Prioridad: **18.04.2001 US 284670 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

(73) Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo, LU

(72) Inventor/es: **Goehring, Richard, R.;**
Kyle, Donald y
Victory, Samuel

(74) Agente: **Mir Plaja, Mireia**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos espiroindeno y espiroindano.

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional US con No. de serie 60/284.670, presentada el 18 de Abril de 2001.

Antecedentes de la invención

El dolor crónico es un contribuidor principal en la discapacidad y es la causa de una cantidad de sufrimiento incalculable. El tratamiento satisfactorio del dolor intenso y crónico es un objetivo principal del médico siendo los analgésicos opiáceos los fármacos preferentes.

Hasta fechas recientes, había evidencia de tres clases principales de receptores opiáceos en el sistema nervioso central (CNS), teniendo cada clase receptores subtipo. Estas clases de receptores fueron designadas como μ , δ y κ . Debido a que los opiáceos tenían una alta afinidad por estos receptores a pesar de no ser endógenos del cuerpo, se continuó la investigación con el fin de identificar y aislar los ligandos endógenos a estos receptores. Estos ligandos fueron identificados como encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

La experimentación reciente ha llevado a la identificación de un ADNc que codifica un receptor similar al receptor de opiáceos (ORL1) con un alto grado de homología con las clases de receptores conocidas. Este receptor recientemente descubierto fue clasificado como un receptor opiáceo solo en base a fundamentos estructurales, ya que el receptor no exhibía homología farmacológica. Se demostró inicialmente que los ligandos no selectivos que tenían una alta afinidad por los receptores μ , δ y κ tenían baja afinidad por el ORL1. Esta característica, junto con el hecho de que todavía no se había descubierto un ligando endógeno, llevó a la expresión "receptor huérfano".

La investigación subsiguiente llevó al aislamiento y estructura del ligando endógeno del receptor ORL1. Este ligando es un péptido de diecisiete aminoácidos estructuralmente similar a los miembros de la familia de los péptidos opiáceos.

El descubrimiento del receptor ORL1 presenta una oportunidad en el descubrimiento de fármacos para nuevos compuestos que pueden ser administrados para la gestión del dolor u otros síndromes modulados por este receptor.

Los compuestos piperidina-indano y/o piperidina-indeno se describen por ejemplo en WO 01//07050, WO 01/22919 A, JP 2001-011050, WO 99/65494A, WO 99/29696; WO 99/11619A, WO 98/25604; WO 95/09631, WO 94/17045, EP-A-0 445 974, FR-A-1 335 831, Barlacco *et al.* "The opioid-receptor-like 1 (ORL1) as a potential target for new analgesics", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Editions scientifique Elsevier, Vol. 35, No. 3, March 2000, p. 275; Efange *et al.* "Vesamicol analogs as sigma ligands. Molecular determinants of selectivity at the vesamicol receptor", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, Vol. 49, No. 6, 1995, p. 791; Efange *et al.* "Espiropesamicol: Conformationally restricted analogs of 2-(4-Phenylpiperidino)cyclohexanol (Vesamicol, AH5183) as potential modulators of presynaptic cholinergic function", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 37, No. 16, 1994, p. 2574; Chambers *et al.* "Espiropiperidines as high-affinity, selective sigma ligands". JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 35, No. 11, 1992, p. 2033; Matier *et al.* "Novel Cyclizations and Ring-opening Reactions of 3-Phenylindene Derivatives", J. Org. Chem., Vol. 36, No. 5, 1971, p. 650. Además, los compuestos de piperidina dimérica se describen en WO93/25527 y los compuestos 4-fenilpiperidina se describen en T.G. Murali Dhar *et al.* "Design and Synthesis of Novel α -Adrenoceptor-Selective Antagonists. 2. Approaches to eliminate opioid agonist metabolites via modification of linker and 4-methoxycarbonyl-4-phenylpiperidine moiety", J. Med. Chem., 1999, 42, 4778.

Objetos y resumen de la invención

Por consiguiente, es un objeto de ciertas formas de realización de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que exhiben afinidad por el receptor ORL1.

Es un objeto de ciertas formas de realización de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que exhiben afinidad por el receptor ORL1 y uno o más de los receptores μ , δ y κ .

Es un objeto de ciertas formas de realización de la presente invención proporcionar nuevos compuestos para tratar un paciente que padece de dolor crónico o agudo mediante la administración de un compuesto que tiene afinidad por el receptor ORL1.

Es un objeto de ciertas formas de realización de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que tienen una actividad agonista en los receptores μ , δ y κ que es mayor que los compuestos disponibles en la actualidad, por ejemplo morfina.

Es un objeto de ciertas formas de realización de la presente invención proporcionar compuestos útiles como analgésicos, antiinflamatorios, diuréticos, anestésicos, agentes neuroprotectores, antihipertensivos, antiansiolíticos; agentes para el control del apetito; reguladores de la audición, antitúxicos, antiasmáticos, modulares de la actividad locomotora, moduladores del aprendizaje y memoria, reguladores de liberación de hormona y neurotransmisor, moduladores de la función renal, antidepresivos, agentes para tratar pérdida de memoria debida a la enfermedad de Alzheimer u otras

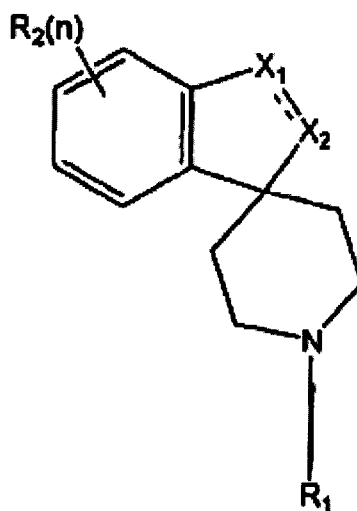
ES 2 316 559 T3

demencias, antiepilépticos, anticonvulsivos, agentes para tratar el síndrome de abstinencia por alcohol y drogas adictivas, agentes para controlar el balance de agua, agentes para controlar la excreción de sodio y agentes para controlar trastornos de la presión sanguínea arterial y procedimientos para administrar dichos compuestos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores opiáceos (ORL-1, μ , δ y κ) central y/o periféricamente. La respuesta puede ser atribuida a que el compuesto estimula (agonista) o inhibe (antagonista) el uno o más receptores. Ciertos compuestos pueden estimular un receptor (por ejemplo, un agonista μ) e inhibir un receptor diferente (por ejemplo un antagonista ORL-1).

Otros objetos y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de la descripción siguiente de la misma.

La presente invención comprende compuestos que tienen la fórmula (IA):



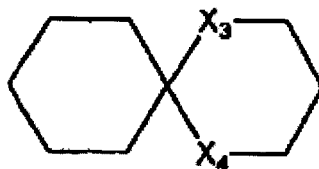
(IA)

cuando la línea de puntos es un doble enlace, X_1 y X_2 son ambos -CH-;

cuando la línea de puntos es un enlace sencillo, X_1 y X_2 son seleccionados independientemente de entre -CH₂-, -CHOH- y -CO-;

n es un entero de 0 a 3;

R_1 es seleccionado de entre el grupo que comprende C₃₋₁₂cicloalquilo, C₃₋₁₂cicloalquenilo, un anillo arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico, un anillo heteromonocíclico, un sistema anillo heterobicíclico y un sistema anillo espiro de fórmula (II):



(II)

donde X_3 y X_4 son seleccionados independientemente de entre el grupo que comprende NH, O, S y CH₂;

donde dicho arilo bicíclico es preferentemente naftilo;

donde dicho C_{3-12} cicloalquilo, C_{3-12} cicloalqueno, anillo arilo, heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, anillo heteromonocíclico, sistema anillo heterobíclico y sistema anillo espiro de fórmula (II) son sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi, nitro, trifluorometilo, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi, donde dicho fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi son sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi y ciano;

R_2 es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{3-12} cicloalquilo y halógeno, dicho alquilo sustituido opcionalmente con un grupo oxo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos de los mismos.

En ciertas formas de realización preferentes de la fórmula (IA), R_1 no es bifenil C_{1-2} alquileo no sustituido o sustituido.

En ciertas formas de realización preferentes de la fórmula (IA), el R_1 cicloalquilo es ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo o norbornilo.

En otras formas de realización preferentes de la fórmula (IA), el sistema anillo bicíclico R_1 es naftilo. En otras formas de realización preferentes de la fórmula (IA), el sistema anillo bicíclico R_1 es tetrahidronaftilo o decahidronaftilo y el sistema anillo tricíclico R_1 es dibenzocicloheptilo.

En otras formas de realización preferentes de la fórmula (IA), el anillo aromático bicíclico R_1 es un anillo de 10 miembros, preferentemente quinolina o naftilo.

En otras formas de realización preferentes de la fórmula (IA), el anillo aromático bicíclico R_1 es un anillo de 9 miembros, preferentemente indenilo.

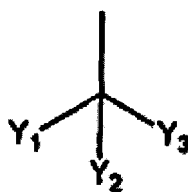
En otras formas de realización de la fórmula (IA), n es 0.

En ciertas formas de realización de la fórmula (IA), X_3 y X_4 son ambos O.

En otras formas de realización preferentes de la fórmula (IA), la línea de puntos es un doble enlace. Cuando la línea de puntos es un doble enlace, preferentemente uno de entre X_1 y X_2 es CH y el otro no es CH.

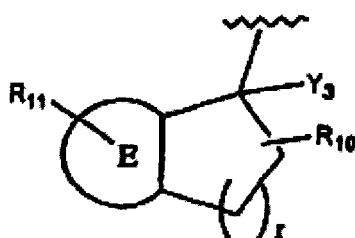
En formas de realización de la fórmula (IA) cuando la línea de puntos es un enlace simple, preferentemente uno de entre X_1 y X_2 es CH_2 y el otro no es CH_2 .

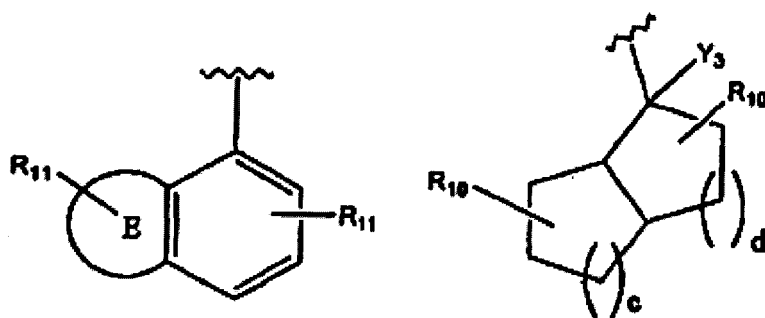
En formas de realización alternativas en las que la línea de puntos es un enlace doble en la fórmula (IA), R_1 puede ser como se indica a continuación



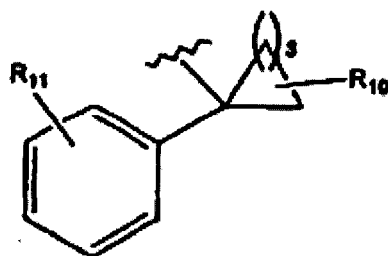
donde

Y_1 , Y_2 e Y_3 , junto con el carbono al cual están fijados, forman una de las estructuras siguientes:





0



donde

r es de 0 a 3; w y u son cada uno de ellos 0-3, siempre que la suma de w y u sea 1-3; c y d son independientemente 1 ó 2; s es de 1 a 5; y el anillo E es un anillo R₅-heteroarilo o R₄-fenilo fusionado;

R₁₀ es 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que comprende H, (C₁-C₆)alquilo, -OR₈, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -NR₈R₉ y -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉;

R₁₁ es 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que comprende R₁₀, -CF₃, -OCF₃, NO₂ y halo, o los sustituyentes de R₁₁ en átomos de carbono del anillo adyacente pueden formar entre sí un anillo metilendioxi o etilendioxi;

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₁₂)cicloalquilo, arilo y aril(C₁-C₆)alquilo;

siempre que en ciertas formas de realización, R₁ no sea bifenilC₁₋₂alquileo no sustituido o sustituido.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado que tiene un único radical y 1-10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo y pentilo. Un alquilo ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de una cadena alquilo lineal. La expresión “alquilo inferior” se refiere a un alquilo de 1-3 átomos de carbono.

El término “alcoxi” se refiere a un “alquilo” tal como se ha definido anteriormente conectado a un radical oxígeno.

El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema anillo hidrocarburo mono- o multicíclico no aromático que tiene un único radical y 3-12 átomos de carbono. Entre los anillos cicloalquilo monocíclicos ejemplares se incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Entre los anillos cicloalquilo multicíclicos ejemplares se incluyen adamantilo y norbornilo.

El término “alqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un doble enlace carbono-carbono que tiene un único radical y 2-10 átomos de carbono. Un alqueno “ramificado” se refiere a que uno o más grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo reemplazan uno o ambos hidrógenos en una cadena alqueno lineal -CH₂- o -CH=. Entre los grupos alqueno ejemplares se incluyen etenilo, 1- y 2-propenilo, 1-, 2- y 3-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 2-propenilo, heptenilo, octenilo y decenilo.

ES 2 316 559 T3

El término “cicloalquenilo” se refiere a un sistema anillo hidrocarburo monocíclico o multicíclico no aromático que contiene un doble enlace carbono-carbono que tiene un único radical y de 3 a 12 átomos de carbono. Entre los anillos cicloalquenilo monocíclicos ejemplares se incluyen ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. Un anillo cicloalquenilo multicíclico ejemplar es norbornenilo. El término “arilo” se refiere a un sistema anillo aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos que pueden fijarse entre sí de manera colgante o fusionados, y que contiene un único radical. Entre los grupos arilo ejemplares se incluyen fenilo, naftilo y acenaftilo.

El término “heterocíclico” se refiere a compuestos cíclicos que tienen uno o más heteroátomos (átomos diferentes de carbono) en el anillo, y que tienen un único radical. El anillo puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado, y los heteroátomos pueden ser seleccionados de entre el grupo que comprende nitrógeno, azufre y oxígeno. Entre los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados se incluyen grupos hetero-monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tal como pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperacinilo; grupos hetero-monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como morfolinilo, grupos hetero-monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como tiazolidinilo. Entre los ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados se incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano y dihidrofurano. Otros grupos heterocíclicos pueden ser anillos de 7 a 10 carbonos sustituidos con heteroátomos tales como oxocanilo y tiocanilo. Cuando el heteroátomo es azufre, el azufre puede ser un dióxido de azufre tal como tiocanildióxido.

El término “heteroarilo” se refiere a radicales heterocíclicos insaturados, donde “heterocíclico” es tal como se ha descrito anteriormente. Entre los grupos heteroarilo ejemplares se incluyen grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrolilo, piridilo, pirimidilo y piracinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, tales como indolilo, quinolilo e isoquinolilo; grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, tal como furilo; grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, tal como tienilo; grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como oxazolilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como benzoxazolilo; grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como tiazolilo; y grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como benzotiazolilo. El término “heteroarilo” incluye también radicales heterocíclicos insaturados, donde “heterocíclico” es tal como se ha descrito anteriormente, en los que el grupo heterocíclico está fusionado con un grupo arilo, donde arilo es tal como se ha descrito anteriormente. Entre los radicales fusionados ejemplares se incluyen benzofurano, benzodioxol y benzotiofeno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “C₁₋₄alquilo heterocíclico”, “C₁₋₄alquilo heteroaromático” y similares se refieren a que la estructura anillo está unida a un radical C₁₋₄alquilo.

Todas las estructuras anillo cíclico descritas en la presente memoria pueden fijarse a cualquier punto en el que dicha conexión sea posible, tal como reconocerá la persona con conocimientos en la materia.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “paciente” incluye un ser humano o un animal tal como un animal de compañía o ganado.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “halógeno” incluye fluoruro, bromuro, cloruro, yoduro o alabamida.

La invención descrita en la presente memoria pretende abarcar todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la memoria. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales amino orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N, N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de ácidos amino tales como arginato, asparinato, glutamato y similares.

La invención descrita en la presente memoria pretende abarcar también los compuestos descritos que están etiquetados isotópicamente porque presentan uno o más átomos remplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica diferente. Entre los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos descritos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluorina y clorina, tal como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar de esta manera a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar también la totalidad de dichas formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de los mismos. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen enlaces olefinicos dobles u otros centros de asimetría geométrica, y si no se especifica lo contrario, se pretende incluir ambos isómeros geométricos E y Z. Se pretende que todos los tautómeros estén abarcados también por la presente invención.

ES 2 316 559 T3

Tal como se usa en la presente memoria, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno del otro (diastómeros).

5 El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual se fijan cuatro grupos diferentes.

El término “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que no puede superponerse sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa donde el enantiómero gira el plano de la luz polarizada en una dirección y su imagen especular gira el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

10 El término “racémico” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o reducción de una de las formas enantioméricas de una molécula.

15 El término “modular” tal como se usa en la presente memoria en relación al receptor ORL-1 se refiere a la mediación de una respuesta farmacodinámica (por ejemplo analgesia) en un sujeto para (i) inhibir o activar el receptor, o (ii) afectar directa o indirectamente la regulación normal de la actividad del receptor. Entre los compuestos que modulan la actividad del receptor se incluyen agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas mezclados y compuestos que afectan directa o indirectamente a la regulación de la actividad del receptor.

20 Ciertos compuestos preferentes de la invención incluyen:

1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

25 1-(norbornan-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(decahidro-2-naftil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

30 1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-espiro[piperidina-4,1'-inden];

35 1-ciclodecil-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(2-[1,2,3,4-tetrahidronaftil])-espiro[piperidina-4,1'-inden];

40 1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

45 1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(2-[1,2,3,4-tetrahidronaftil])-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(4-propil-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

50 1-[norbornan-2-il]-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(norbornan-7-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

55 1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(4-(1-metiletil)-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

60 1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(ciclooctilmetil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]; y

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos.

65 La presente invención proporciona también el uso de cualquiera de los compuestos descritos en la preparación de un medicamento para tratar el dolor y otros estados de enfermedad modulados por un receptor opiáceo, por ejemplo, el receptor ORL-1.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a cualquiera que requiera modulación de los receptores opiáceos y ORL1. La administración puede ser oral, tópica, mediante supositorio, inhalación o parenteral.

La presente invención abarca también todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores. La persona con conocimientos en la materia reconocerá que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados en el presente documento pueden ser preparadas mediante la reacción de los compuestos con el ácido apropiado mediante una diversidad de procedimientos conocidos.

Pueden usarse diversas formas de dosificación oral, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas y polvos a granel y formas líquidas tales como emulsiones, soluciones y suspensiones. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o pueden ser combinados con varios excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por las personas con conocimientos en la materia, incluyendo pero no limitándose a, diluyentes, agentes de suspensión, solubilizadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, agentes colorantes, lubricantes y similares.

Cuando los compuestos de la presente invención son incorporados en comprimidos orales, tales comprimidos pueden ser comprimidos, comprimidos moldeados, con recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar, recubrimiento de película, de múltiples compresiones o de múltiples capas. Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas o no acuosas y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen solventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes adecuados. Cuando los compuestos de la presente invención deben inyectarse parenteralmente, pueden estar, por ejemplo, en forma de una solución isotónica estéril. Alternativamente, cuando los compuestos de la presente invención deben ser inhalados, pueden ser formulados en un aerosol seco o pueden ser formulados en una solución acuosa o parcialmente acuosa.

Además, cuando los compuestos de la presente invención son incorporados en formas de dosificación oral, se contempla que dichas formas de dosificación pueden proporcionar una liberación inmediata del compuesto en el tracto gastrointestinal, o alternatively pueden proporcionar una liberación controlada y/o prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal. Una gran variedad de formulaciones de liberación controlada y/o prolongada son bien conocidas por las personas con conocimientos en la materia y se contemplan para el uso en conexión con las formulaciones de la presente invención. La liberación controlada y/o prolongada puede ser proporcionada, por ejemplo, mediante un recubrimiento en la forma de dosificación oral o incorporando el compuesto o los compuestos de la invención en una matriz de liberación controlada y/o prolongada.

Ejemplos específicos de excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para formular formas de dosificación orales, se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986). Técnicas y composiciones para realizar formas de dosificación orales sólidas se describen en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores) 2a. edición, publicado por Marcel Dekker, Inc. Técnicas y composiciones para realizar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina blanda y dura) y píldoras se describen también en Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553B1593 (1980). Técnicas y composición para realizar formas de dosificación orales líquidas se describen en Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger y Banker, editores) publicado por Marcel Dekker, Inc.

Cuando los compuestos de la presente invención son incorporados para administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección en bolo), la formulación para la administración parenteral puede ser en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y dichas formulaciones pueden comprender además aditivos farmacéuticamente necesarios tales como agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes y similares. Los compuestos de la invención pueden estar también en forma de polvo para la reconstitución como una formulación inyectable.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser usados en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agonistas opiáceos μ , analgésicos no opiáceos; agentes antiinflamatorios no esteroides; inhibidores de Cox-II; antieméticos; bloqueadores β -adrenérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos; bloqueadores de canal Ca^{2+} ; agentes anticáncer y mezclas de los mismos.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con un agonista opiáceo μ . Los agonistas opiáceos μ que pueden ser incluidos en las formulaciones de la presente invención incluyen pero no se limitan a alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfán, lofen-tanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, penta-

zocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, prope-
ridina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y
mezclas de los mismos.

- 5 En ciertas formas de realización, los agonistas opiáceos μ son seleccionados de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

- En otra forma de realización de la invención, el medicamento comprende una mezcla de un inhibidor de Cox-
10 II y un inhibidor de 5-lipoxigenasa para el tratamiento del dolor y/o inflamación. Los inhibidores de Cox-II y 5-lipoxigenasa adecuados, así como combinaciones de los mismos se describen en la Patente US No. 6.136.839. Los inhibidores de Cox-II incluyen, pero no se limitan a rofecoxib (Vioxx), celecoxib (Celebrex), DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib o las sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros o tautómeros de los mismos.

- Los compuestos de la presente invención pueden ser combinados también en formas de dosificación con analgésicos no opiáceos, por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiapirifénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetin, zomepiraco, tiopinaco, cidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Otros analgésicos no opiáceos adecuados que pueden ser incluidos en las formas de dosificación de la presente invención incluyen las siguientes clases químicas no limitativas de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilalílico, sulfasalacina y olsalacina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofeno; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco y ceterolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicamos (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para una descripción más detallada de los NSAIDs que pueden incluirse en los medicamentos empleados en la presente invención, ver Paul A. Insel Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon, Eds., Ninth Edition, 1996), y Glen R. Hanson Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II, 1196-1221 (A. R. Gennaro, Ed. 19 Ed. 1995).

- En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con agentes antimigraña. Los agentes antimigraña incluyen, pero no se limitan a, alpiropirida, dihidroergotamina, dolasetrona, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, lisurida, lomericina, metisergida oxetorona, pizotilina y mezclas de los mismos.

- El otro agente terapéutico puede ser también un adyuvante para reducir cualquier potencial efecto secundario tal como por ejemplo, un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperacina, prometacina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, gransetron, hidroxicina, acetil leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclicina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclicina, metalatal, metopimacina, nabilona, oxipendil, pipamacina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinoles, tietilperacina, tioproperacina, tropisetron y mezclas de los mismos.

- 50 En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con bloqueadores β -adrenérgicos. Los bloqueadores β -adrenérgicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol y xibenolol.

- 60 En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con anticonvulsivos. Los anticonvulsivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamacepina, cinromida, clometiazola, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofan, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metesuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoin, 3-metil-5-fenilhidantoin, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sódico, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de

sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantofina, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrina y zonisamida.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con antidepresivos. Los antidepresivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazan, fencamina, indalmina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclocida, iproniacida, isocarboxácida, nialamida, octamoxina, fenelcina, cotinina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiequina, doxepina, fluacicina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindol, lofepramina, melitracen, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropion, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflorano, piberalina, prolantina, pirsuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandoespirona, tozalinona, tofenacina, tolaxatona, tranilcipromina, L-triptofan, venlafaxina, viloxacina y cimeldina.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con bloqueadores del canal Ca²⁺. Los bloqueadores del canal Ca²⁺ adecuados incluyen, pero no se limitan a, bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, gallopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, arandipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacin, lomerizina, benciclan, etafenona, fantofarona y perhexilina.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una forma de dosificación farmacéutica en combinación con agentes anticáncer. Los agentes anticáncer adecuados incluyen, pero no se limitan a, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adocelesina; aldesleucina; altretamina; ambo- micina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparagina; asperlina; azaci- tidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimero; carboplatina; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbacina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaciuona; docetaxel; doxorubi- cina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitruccina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubici- na; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de ida- rubicina; ifosfamida; ilmofofina; interleuquina II (incluyendo interleuquina recombinante II o rIL2), interferón alfa- 2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; iproplatino; clor- hidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprin; meturede- pa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; pe- liomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; sodio porfimer; porfomicina; prednimustina; clorhidrato de procarbacin; puromicina; clor- hidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; sintraceno; esparfosato sódico; esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; es- treptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mos- taza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vin- rosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; ceniplatino; cinostatina; clorhidrato de zorubicina. Otros fármacos anticáncer incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etinil-uracil; abiraterona; aclarubicina; acilful- veno; adicpenol; adocelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma pro- stático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamesta- no; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados beta-lactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaciridinilespermina; bisnafida; bistraten A; bizelesina; breffato; bropirimina; budotitana; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carcelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermi- na; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; porfirina-cis; cladribina; análogos de

clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana; dexverapamilo; diacicuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemena; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestan; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestan; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatióna; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos immunoestimulantes; inhibidor de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquina; iobenguana; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamellarin-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocito; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofillina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninas; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena no emparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblasto mitotóxico-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular micobacteriana sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de múltiples tumores; agente mostaza anticáncer; micaperoxido B; extractos de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinatina; benzamidas N sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutral; nilutamida; nisamicina; modulares de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrullin; O6-bencilguanina; octeotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracin; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicin; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pacelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol de perillilo; fenacinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexima; placetin A; placetin B; inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejos de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de proteína ras farnesil transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribocimas; retinamida RII; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sense; inhibidores de transducción de señal; moduladores de transducción de señal; proteína de cadena sencilla de enlace a antígeno; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentin; espongiastatina 1; escualamina; inhibidor de células Stem; inhibidores de división de células Stem; estipiamicina; inhibidores de estromolisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanas sintéticas; talimustina; metioduro de tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; sodio tecogalan; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista de receptor de timopoietina; timotrinan; hormona estimuladora de tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células Stem totipotentes; inhibidores de translación; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfosfina; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de receptor de uroquinasa; vaporeotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocito; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; ceniplatino; cilascorbo y estimalamero de cinostatina.

Los compuestos de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, más preferentemente, sinérgicamente. En una forma de realización preferente, una composición que comprende unos compuestos de la presente invención es administrada de manera concurrente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o en una composición diferente de la que comprende los compuestos de la presente invención. En otra forma de realización, una composición que comprende los compuestos de la presente invención es administrada previamente o posteriormente a la administración de otro agente terapéutico.

Los compuestos de la presente invención cuando se administran, por ejemplo por medio de las rutas oral, parenteral o tópica a mamíferos, pueden estar en una dosificación comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 3.000 mg/kg de peso corporal del paciente por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal por día administrados de manera única o en dosis divididas.

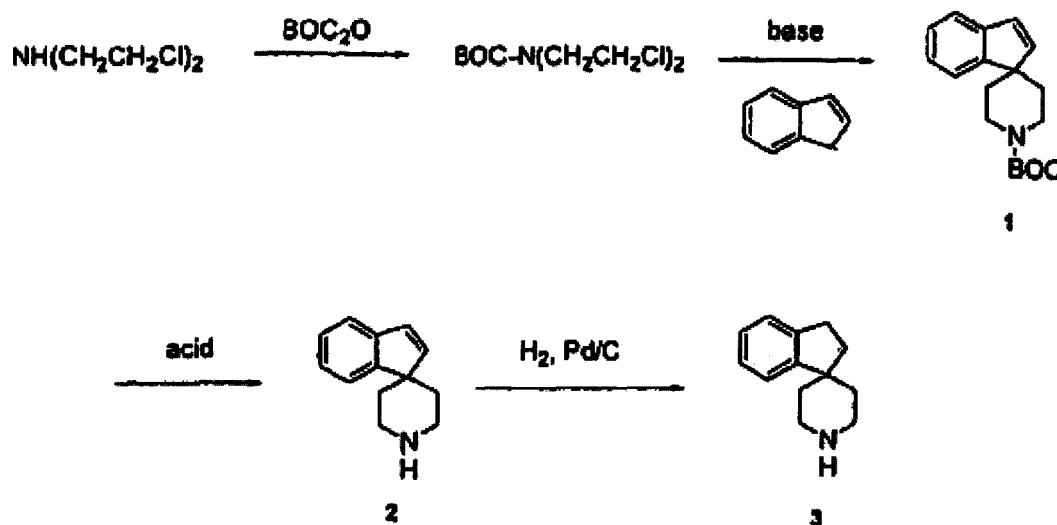
Sin embargo, necesariamente se darán variaciones dependiendo de las condiciones físicas y peso (por ejemplo, función hepática y renal) del sujeto bajo tratamiento, la afección a tratar, la gravedad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de cualquier efecto secundario perjudicial y el compuesto particular utilizado, entre otras cosas.

Los compuestos de la presente invención tienen preferentemente una afinidad de unión K_i para el receptor ORL-1 del ser humano de aproximadamente 500 nM o inferior; 100 nM o inferior; 50 nM o inferior; 20 nM o inferior o 5 nM o inferior. La afinidad de unión K_i puede ser medida por una persona con conocimientos en la materia mediante un ensayo utilizando membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor similar al receptor opiáceo humano (ORL-1) tal como se describe más adelante.

Los ejemplos siguientes ilustran varios aspectos de la presente invención y no deben considerarse de ninguna manera como limitativos de las reivindicaciones.

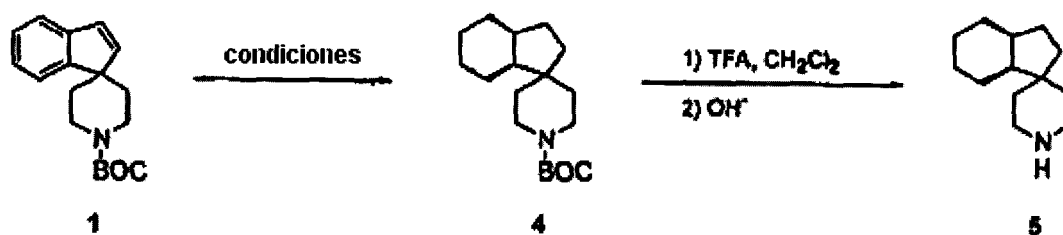
Ejemplo 1

Síntesis de grupos de cabeza espirocíclicos



Los compuestos 1, 2 y 3 fueron preparados tal como se describe en Chambers, M.S., *et al.*, J. Med Chem. 1992, 35, 2033.

Ejemplo 2



Procedimiento

El compuesto 1 (3,0 g, 9,9 mmol) fue hidrogenado en un aparato Parr en 30 mL de ácido acético con 3,5 g de 5% Rh sobre catalizador de aluminio a una presión inicial de 18 psi. La cantidad teórica de hidrógeno fue recogida durante tres días y la mezcla de reacción fue filtrada para retirar el catalizador. El ácido acético fue evaporado a 35°C bajo presión de aspirador. El residuo fue recogido en hexano y fue lavado con solución de bicarbonato de sodio y luego agua. La evaporación del hexano proporcionó 4 como un sólido de color cremoso (2,5 g, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,00-1,78 (m, 26H), 2,33 (b, 1H), 3,05-3,30 (m, 2H), 3,53 (m, 2H).

A una solución enfriada en hielo del compuesto 4 (1,00 g, 3,38mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 se añadieron 3 mL de TFA y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporado y el resi-

ES 2 316 559 T3

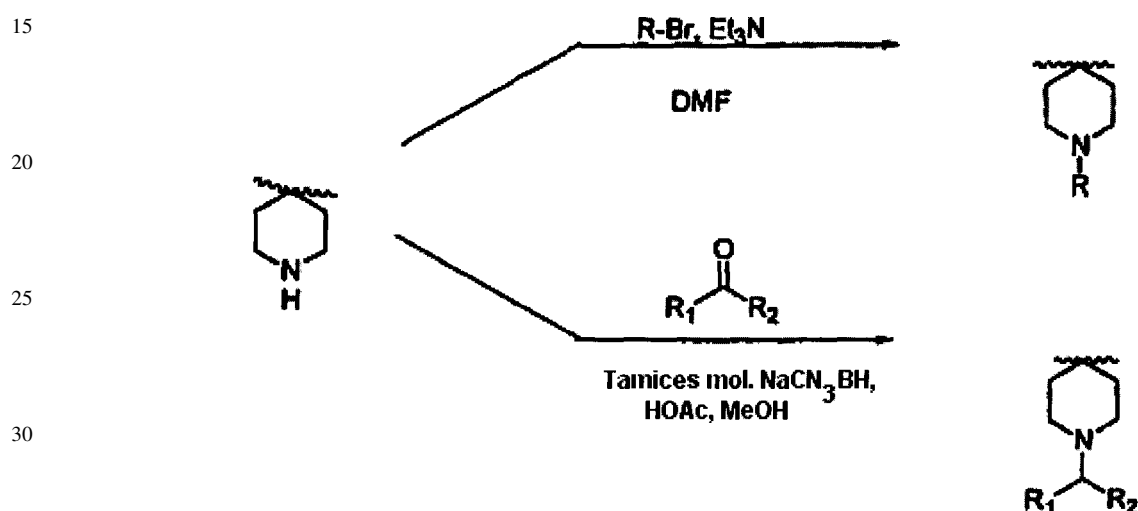
duo fue disuelto en CHCl_3 , fue lavado con 2N NaOH, secado sobre K_2CO_3 , filtrado y concentrado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 4:1:0,1) para proporcionar 5 puro (0,50 g, 76%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 1,20-1,80 (m, 20H), 3,40 (d, 2H).

Ejemplo 3

10 Fijación de los grupos de cola

Los grupos de cola fueron fijados a los grupos de cabeza indeno e indano según los procedimientos siguientes:



Procedimiento general para la alquilación

A una solución de la amina (1 eq) y trietilamina (1 eq) en dimetilformamida, se añadió 1 eq de cloruro o bromuro de alquilo en una porción. La mezcla fue agitada y calentada a 80°C durante la noche. TLC indicó que la reacción estaba completada. La reacción fue enfriada mediante la adición de agua seguida de 1 N NaOH a pH 10. La mezcla fue extraída 2x con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre carbonato de potasio y el solvente fue evaporado, seguido por cromatografía para proporcionar el producto puro.

Procedimiento general para la aminación reductiva

A una mezcla de cetona o aldehído (1 eq), amina (1 eq) y ácido acético (1 eq) en metanol, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,4 eq) en una porción. La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. TLC indicó que la reacción estaba completada. La reacción fue enfriada mediante la adición de agua seguida por 1 N NaOH a pH 10. La mezcla fue extraída 2x con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre carbonato de potasio y el solvente fue evaporado, seguido por cromatografía para proporcionar el producto puro.

Los compuestos siguientes fueron preparados fijando los grupos de cola usando los procedimientos generales descritos:

55 1-(naft-1-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 326,2 (M+1).

60 1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

LC: 100%

MS: m/z 326,2 (M+1).

65 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 1,40 (d, 2H), 2,25 (dt, 2H), 2,48 (t, 2H), 3,05 (b, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,25-7,7,60 (m, 7H), 7,80 (t, 4H),

ES 2 316 559 T3

1-(p-fenilbencil)-espiro [piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 352,2 (M+1)

5 1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

LC:100%

10 ¹H-NMR (CDCl₃): d 1,30 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,85 (m, 4H), 4,15 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10-7,35 (m, 12H).

15 1-(4,4-Bis(p-fluorofenil)butil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

MS:m/z- 430,-1 (M+1).

20 1-(3,3-Bis(fenil)propil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

LC:100%

MS: m/z 380,2 (M+1)

25 ¹H-NMR (CDCl₃): d 1,40 (d, 2H), 2,20-2,45 (m, 5H), 2, 60 (q, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,40 (t, H), 4,05 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,20- 7,45 (m, 14H),

30 1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 382,3 (M+1)

35 1-(2-[1,2,3,4-tetrahidronaftil])-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 316,2 (M+1).

40 1-(4-[propilciclohexil])-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 310,3 (M+1)

45 1-(5-metilhex-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

LC: 100%

MS: m/z 284,2 (M+1)

50 ¹H-NMR (CDCl₃): d 0,80-1,65 (m, 16H), 2,20 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,90 (b, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H).

55 1-(norbornan-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 280,2 (M+1).

1-(decahidro-2-naftil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

60 MS: m/z 322,3 (M+1).

1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5,5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

65 MS: m/z 368,3 (M+1).

ES 2 316 559 T3

1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

LC: 100%

MS: m/z

¹H-NMR (CDCl₃): d 1,20-1,90 (m, 14H), 2,20 (m, 2H), 2,40 (b, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,75 (b, 1H), 2,90 (b, 2H), 3,85 (b, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H).

1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 310,3 (M+1).

1-ciclodecil-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 324,3 (M+1)

1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

MS: m/z 302,2 (M+1).

1-(ciclooctilmetil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]

LC: 100%

MS: m/z 310,2 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃): d 1,25-1,80 (m, 17H), 2,20-2,30 (m, 6H), 2,90 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).

1-(bencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

1-(naft-1-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 100%

MS: m/z 328,2 (M+1).

1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 100%

MS: m/z 327,8

¹H-NMR (CDCl₃): d 1,50 (bd, 2H), 2,00(m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 5H), 7,48 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80 (m, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): d 30,14, 35,22, 37,08, 46,67, 51,52, 64,04; 122,84, 124,80,125,82, 126,19, 126,64, 126,90, 127,91, 127,99, 128,03, 128,08, 133,00, 133,59, 136,27,143,41, 151,68.

1-(p-fenilbencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

MS: m/z 354,2 (M+1).

1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 100%

¹H-NMR (CDCl₃): d 1,50 (bd, 2H), 1,85 (dt, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,02 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 10H), 7,43 (d, 2H).

1-(4,4-Bis(p-fluorofenil)butil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

MS: m/z 432,4 (M+1)

ES 2 316 559 T3

1-(3,3-Bis(fenil)propil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

MS: m/z 382,4 (M+1).

5 1-(2-fenil-etil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

MS: m/z 292,1 (M+1).

10 1-(p-ciano-bencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 91,3%

MS: m/z 303,3 (M+1)

15 1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 100%

20 MS: m/z 384,3 (M+1)

1-(2-[1,2,3,4-tetrahidronaftil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

25 MS: m/z 318,3 (M+1).

1-(4-propil-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

30 MS: m/z 312,1 (M+1).

1-(5-metilhex-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

35 LC: 100%

MS: m/z 285,9 (M+1)

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,45-1,70 (m, 2H), 1,78 (b, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,08 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,38 (b, 2H), 7,20-7,38 (m, 4H).

1-[norbornan-2-il]-espiro[piperidina-4,1'-indan]

45 MS: 282,1 (M+1).

1-(decahidro-2-naftil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 100%

50 MS: m/z 324,4 (M+1).

1-(norboman-7-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan];

55 MS: m/z 310,2 (M+1).

1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5,5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

60 LC: 100%

MS: m/z 370,3 (M+1).

65 1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 100%

ES 2 316 559 T3

MS: m/z 298,2

¹H-NMR (CDCl₃): d 1,40-1,90 (m, 20H), 2,05 (t, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,95 (m, t, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 4H).

1-(4-(1-metiletil)-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

MS: m/z 304,2 (M+1).

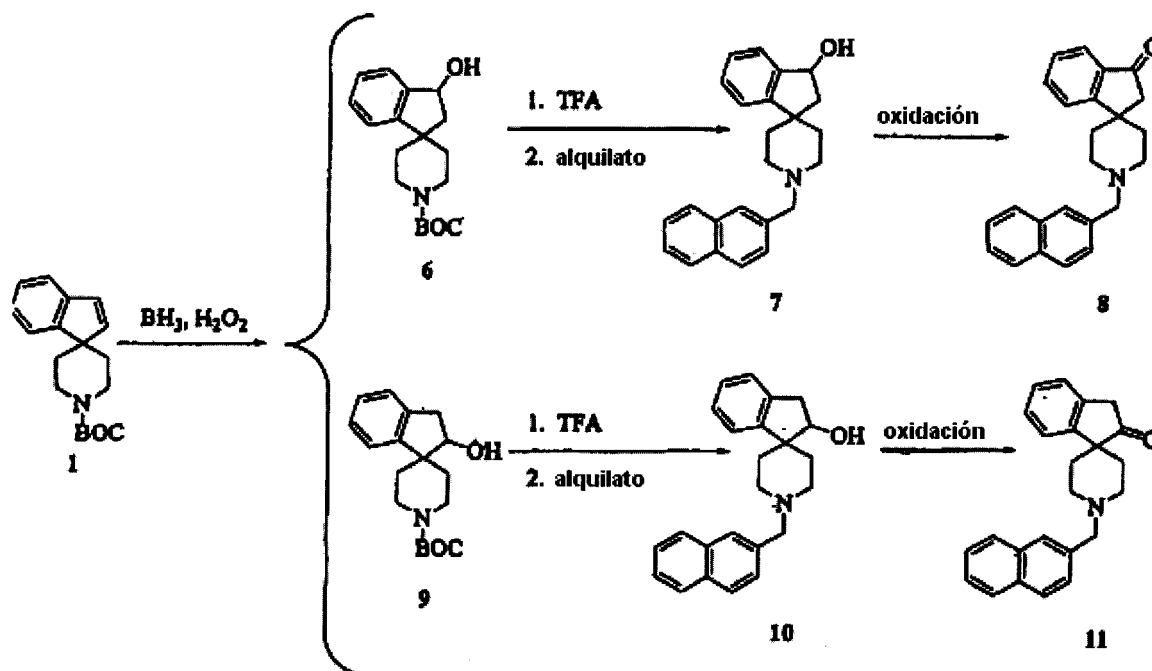
1-(ciclooctilmetil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]

LC: 100%

MS: m/z 312,2 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,20-1,27 (m, 2H), 1,44-1,74 (m, 15H), 1,93 (dt, 2H, J= 13, 4 Hz), 1,99 (t, 2H, J= 7 Hz), 2,06-2,13 (m, 4H), 2,82 (d, 2H, 12 Hz), 2,88 (t, 2H, J= 7 Hz), 7,12-7,24 (m, 4H).

Ejemplo 4



Procedimiento

Los compuestos 6 y 9 fueron preparados tal como se describe en la Patente US No. 5.578.593.

A una solución del compuesto 6 (1,30 g, 4,29 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂ se añadió 1 mL de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en CHCl₃, lavado con 2N NaOH, secado sobre K₂CO₃, filtrado y concentrado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CHCl₃:MeOH:NH₃ 4:1:0,1) para proporcionar el alcohol amino como un aceite viscoso (0,11 g, 13%). A una solución de este compuesto en 10 mL de THF se añadió Et₃N (0,5 mL) y 2-(bromometil)naftaleno (0,14 g, 0,63 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 14 horas, fue filtrada y el sólido blanco fue lavado con THF. El filtrado fue evaporado y el aceite residual fue purificado mediante cromatografía de columna (CHCl₃:MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto 7 como un aceite viscoso (0,10 g, 53%).

¹H-NMR (CDCl₃): d 1,40 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,47-2,65 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,25 (t, 1H), 7,25-7,60 (m, 7H), 7,80-7,90 (m, 4H).

A una solución del compuesto 7 (0,075 g, 0,218 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ se añadió PCC (0,10 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. EtOAc (25 mL) fue añadido a la mezcla de reacción

ES 2 316 559 T3

y fue filtrada. El filtrado fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice dos veces (hexano:EtOAc 6:4) para proporcionar el compuesto 8 (7 mg, 10%).

LC: 100%

MS: m/z 342,2 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,45-1,60 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,35-7,90 (m, 11H),

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 38,63, 41,89, 48,43, 51,94, 64,04, 123,96, 124,56, 126,10, 126,45, 127,88, 128,08, 128,14, 128,19, 128,28, 128,37, 133,21, 133,74, 135,47, 136,25, 163,36, 205,79.

A una solución del compuesto 9 (2,00 g, 6,60 mmol) en 40 mL de CH₂Cl₂ se añadieron 2 mL de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en CHCl₃, lavado con 2N NaOH, secado sobre K₂CO₃, filtrado y concentrado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CHCl₃:MeOH:NH₃ 4:1:0,1) para proporcionar el alcohol amino como un sólido amarillento (0,69 g, 51%). A una suspensión de este compuesto (0,50 g, 2,46 mmol) en 50 mL THF se añadió Et₃N (0,8 mL) y 2-(bromometil)naftaleno (0,54 g, 2,44 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, fue filtrada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (CHCl₃:MeOH 95:5) para proporcionar el compuesto 10 como un aceite viscoso incoloro (0,376 g, 45%).

LC: 100%

MS: m/z 344,2 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,55 (b, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (m, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 29,59, 35,49, 40,30, 50,48, 51,17, 51,67, 64,10, 123,86, 125,72, 126,05, 126,40, 127,44, 127,56, 128,02, 128,09, 128,16, 128,28, 128,35, 133,19, 133,74, 136,18, 140,10, 149,32.

A una solución del compuesto 10 (0,340 g, 0,99 mmol) en 15 mL de CH₂Cl₂ se añadió PCC (0,370 g, 1,47 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas. Se añadió EtOAc (20 mL) y la mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue evaporado y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice dos veces (hexano:EtOAc 7:3) para proporcionar el compuesto 11 como un aceite amarillo (0,200 g, 60%).

LC: 97,3%

MS: m/z 342,2 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,80-2,00 (m, 4H), 2,70-2,85 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,20-7,60 (m, 7H), 7,80-7,90 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 34,59, 42,64, 49,68, 50,94, 63,90, 124,17, 125,00, 125,99, 126,37, 127,70, 127,96, 128,08, 128,09, 128,10, 128,17, 128,30, 133,19, 133,79, 135,71, 136,71, 148,04, 219,65.

Otros compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) o (IA) de la presente invención pueden ser sintetizados mediante técnicas análogas.

Ejemplo 5

La afinidad de nociceptina en el receptor ORL1 para los compuestos preferentes fue obtenida usando el ensayo siguiente:

Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor similar al receptor opiáceo humano (ORL-1) (Biología de receptores) mediante la lisis de células en tampón hipotónico helado (2,5 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7,4) (plátano de 10 ml/10 cm) seguido por homogenización con un triturador de tejido/mortero de teflón. Las membranas fueron recogidas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4°C y los pellets fueron resuspendidos en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína fueron determinadas usando el reactivo de ensayo de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas de receptor ORL-1 fueron almacenadas a -80°C.

Los ensayos funcionales de unión a SGTPgS fueron realizados como se indica a continuación. La solución de membrana ORL-1 fue preparada añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,066 mg/ml de proteína de membrana ORL-1, 10 mg/ml saponina, 3 mM GDP y 0,20 nM [³⁵S]GTPgS a tampón de unión (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 ml/pozo) fue transferida a placas

de polipropileno de 96 pozos poco profundos que contenían 10 ml de soluciones de almacén de agonista concentradas 20x preparadas en DMSO. Las placas fueron incubadas durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/B de 96 pozos (Packard) usando un recolector de tejidos de 96 pozos (Brandel) y seguido por tres lavados por filtración con 200 ml de tampón de unión helado (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). A continuación, las placas de filtro fueron secadas a 50°C durante 2-3 horas. Se añadió un cóctel de centelleo de cincuenta ml/pozo (BetaScint; Wallac) y se realizó un recuento de las placas en un dispositivo Packard Top-count durante 1 min/pozo.

Los datos fueron analizados usando las funciones de ajuste de curvas en GraphPad PRISM[®], v. 3.0 y los resultados para diversos compuestos se exponen en la tabla 1 a continuación:

TABLA 1	
Afinidad de Nociceptina	
Compuesto de referencia	K_i (nM) calc
1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]*	36
1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]	1.559
1-(norbornan-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]	6.475
1-(decahidro-2-naftil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]	1.288
1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]	>10.000
1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]	8.500
1-[4-(2-propil)-ciclohexil]-espiro[piperidina-4,1'-inden]	292
1-ciclodecil-espiro[piperidina-4,1'-inden]	427
1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]	>10.000
1-(3,3-Bis(fenil)propil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]*	42
1-(2-[1,2,3,4-tetrahidronaftil])-espiro[piperidina-4,1'-inden]	1.196
1-(5-metilhex-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden]*	355
1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]	500
1-(ciclooctilmetil)-espiro[piperidina-4,1'-inden]*	309
1-(bencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	879
1-(naft-1-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	146
1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	35
1-(p-fenilbencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	1.209
1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	>10.000
1-(4,4-Bis(p-fluorofenil)butil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	>10.000
1-(2-fenil-etil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	921
1-(p-ciano-bencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	1.529
1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	877
1-(4-propil-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	2.242
1-(5-metilhex-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	676
1-[norbornan-2-il]-espiro[piperidina-4,1'-indan]	7.211

1-(decahidro-2-naftil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	3.140
1-(norbornan-7-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	913
1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	>10.000
1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	516
1-(4-(1-metiletil)-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	500
1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	>10.000
1-(ciclooctilmetil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	153,3
1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindan]*	306
1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-(2-oxo)-indan]*	83
1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-(1'-hidroxi)-indan]*	205
1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-(3-oxo)-indan]*	419
* ejemplos de referencia	

Ejemplo 5

La afinidad en el receptor μ para los compuestos fue obtenida según el ensayo siguiente:

Una solución de membrana de receptor μ opiáceo fue preparada añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,075 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de la proteína de membrana deseada, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de saponina, 3 μM GDO y 0,20 nM [^{35}S]GTP γS a tampón de unión (100 mM NaCl, 10 mM MgCl_2 , 20 mM HEPES, pH 7.4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 $\mu\text{l}/\text{pozo}$) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pozos de poca profundidad que contenían 10 μl de soluciones de almacén con concentraciones 20x de agonista preparadas en DMSO. Las placas fueron incubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones fueron terminadas mediante filtración rápida en placas de filtro Unifilter GF/B de 96 pozos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pozos (Brandel) y seguido por tres lavados por filtración con 200 μl de tampón de unión helado (10 mM NaH_2PO_4 , 10 mM Na_2HPO_4 , pH 7.4). A continuación las placas de filtro fueron secadas a 50°C durante 2-3 horas. Se añadió un cóctel de centelleo de cincuenta $\mu\text{l}/\text{pozo}$ (MiCroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un dispositivo Packard Top-count durante 1 min/pozo.

Los datos fueron analizados usando las funciones de ajuste de curvas en GraphPad PRISM™, v. 3.0 y los resultados para los diversos compuestos se exponen en la tabla 2 a continuación:

TABLA 2	
Afinidad de Receptor Mu	
Compuesto	K_i (nM) calc
1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	2.039
1-(naft-1-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	1.116
1-(naft-2-il-metil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]*	593
1-(4-(1-metiletil)-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-indan]	939
* ejemplos de referencia	

Referencias citadas en la descripción

La lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona solamente para conveniencia del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido mucho cuidado durante la recopilación de las referencias, no deben excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones y a este respecto la OEP se exime de toda responsabilidad.

Documentos de patente citadas en la descripción

- US 28467001 P [0001]
- WO 0107050 A [0007]
- WO 0122919 A [0007]
- JP 2001011050 A [0007]
- WO 9965494 A [0007]
- WO 9929696 A [0007]
- WO 9911619 A [0007]
- WO 9825604 A [0007]
- WO 9509631 A [0007]
- WO 9417045 A [0007]
- EP 0445974 A [0007]
- FR 1335831 A [0007]
- WO 9325527 A [0007]
- US 6136839 A [0057]
- GR 253035 [0057]
- US 5578593 A [0057]

Documentos (no patentes) citados en la descripción

- The opioid-receptor-like 1 (ORL1) as a potential target for new analgesics. **BARLACCO** *et al.* *EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*. Elsevier, March 2000, vol. 35, 275 [0007]
- **EFANGE** *et al.* Vesamicol analogs as sigma ligands. Molecular determinants of selectivity at the vesamicol receptor. *BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY*, 1995, vol. 49 (6), 791 [0007]
- **EFANGE** *et al.* Espirovesamicols: Conformationally restricted analogs of 2-(4-Phenylpiperidino)cyclohexanol (Vesamicol, AH5183) as potential modulators of presynaptic cholinergic function. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, 1994, vol. 37 (16), 2574 [0007]
- **CHAMBERS** *et al.* Espiropiperidines as high-affinity, selective sigma ligands. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, 1992, vol. 35 (11), 2033 [0007]
- **MATIER** *et al.* Novel Cyclizations and Ring-opening Reactions of 3-Phenylindene Derivatives. *J. Org. Chem.*, 1971, vol. 36 (5), 650 [0007]
- T. G. **MURALI DHAR** *et al.* Design and Synthesis of Novel α_1 Adrenoceptor-Selective Antagonists. 2. Approaches to eliminate opioid agonist metabolites via modification of linker and 4-methoxycarbonyl-4-phenylpiperidine moiety. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 4778 [0007]
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. *American Pharmaceutical Association*, 1986 [0052]
- Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. *Marcel Dekker, Inc.* [0052]
- *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 1980, 1553B1593 [0052]

ES 2 316 559 T3

- Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. *Marcel Dekker, Inc.* [0052]

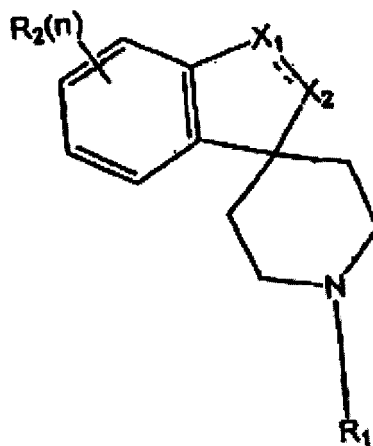
• Insel Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout. **PAUL A. Goodman & Gilman's** *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1996, 617-57 [0058]

• Analgesic, Antipyretic and Anit-Inflammatory Drugs. GLEN R. **HANSON**. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 1995, vol. II, 1196-1221 [0058]

- **CHAMBERS**, M. S. *et al. J. Med Chem.*, 1992, vol. 35, 2033 [0071]

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (IA):



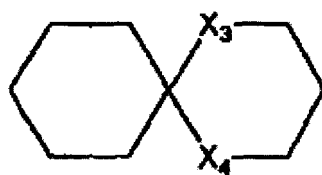
(IA)

cuando la línea de puntos es un doble enlace, X_1 y X_2 son ambos $-CH-$;

cuando la línea de puntos es un enlace sencillo, X_1 y X_2 son seleccionados independientemente de entre $-CH_2-$, $-CHOH-$ y $-CO-$;

n es un entero de 0 a 3;

R_1 es seleccionado de entre el grupo que comprende C_{3-12} cicloalquilo, C_{3-12} cicloalquenilo, un anillo arilo o heteroarilo bicíclico o tricíclico, un anillo heteromonocíclico, un sistema anillo heterobicíclico y un sistema anillo espiro de fórmula (II):



(II)

donde X_3 y X_4 son seleccionados independientemente de entre el grupo que comprende NH , O , S y CH_2 ;

donde dicho C_{3-12} cicloalquilo, C_{3-12} cicloalquenilo, anillo arilo, heteroarilo bicíclico o tricíclico, anillo heteromonocíclico, sistema anillo heterobicíclico y sistema anillo espiro de fórmula (II) son sustituidos opcionalmente

ES 2 316 559 T3

con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende halógeno, C₁₋₁₀alquilo, C₁₋₁₀alcoxi, nitro, trifluorometilo, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi, donde dichos fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi son sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende halógeno, C₁₋₁₀alquilo, C₁₋₁₀alcoxi y ciano;

R₂ es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, C₁₋₁₀alquilo, C₃₋₁₂cicloalquilo y halógeno, dicho alquilo sustituido opcionalmente con un grupo oxo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es cicloalquilo seleccionado de entre el grupo que comprende ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y norbonilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es tetrahidronaftilo, decahidronaftilo o dibenzocicloheptilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es un anillo bicíclico aromático.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R₁ es quinolina, naftilo o indenilo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X₃ y X₄ son ambos O.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la línea de puntos es un enlace doble.

9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que comprende:

1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(nbornan-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(decahidro-2-naftil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-ciclodecil-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(2-[1,2,3,4-tetrahidronaftil])-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(p-benciloxibencil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(2-[1,2,3,4-tetrahidronaftil])-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(4-propil-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-[nbornan-2-il]-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(decahidro-2-naftil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(nbornan-7-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undeca-9-il)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

1-(ciclooctil)-espiro[piperidina-4,1'-inden];

ES 2 316 559 T3

1-(4-(1-metiletil)-ciclohexil)-espiro[piperidina-4,1'-indan];

1-(1,3-dihidroinden-2-il)-espiro[piperidina-4,1'-indan]; y

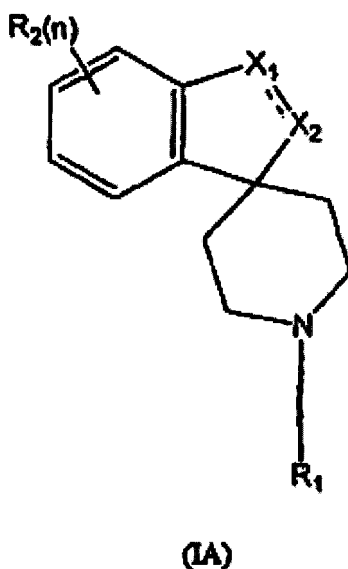
5 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor.

12. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la producción de un medicamento para la modulación de una respuesta farmacológica del receptor ORL-1.

15 13. Compuesto de fórmula (IA):



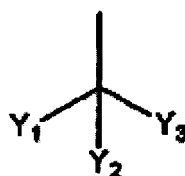
45 cuando la línea de puntos es un doble enlace, X_1 y X_2 son ambos -CH-;

cuando la línea de puntos es un enlace sencillo, X_1 y X_2 son seleccionados independientemente de entre -CHOH- y -CO-;

50 R_2 es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno C_{1-10} alquilo, C_{3-12} cicloalquilo y halógeno, dicho alquilo sustituido opcionalmente con un grupo oxo;

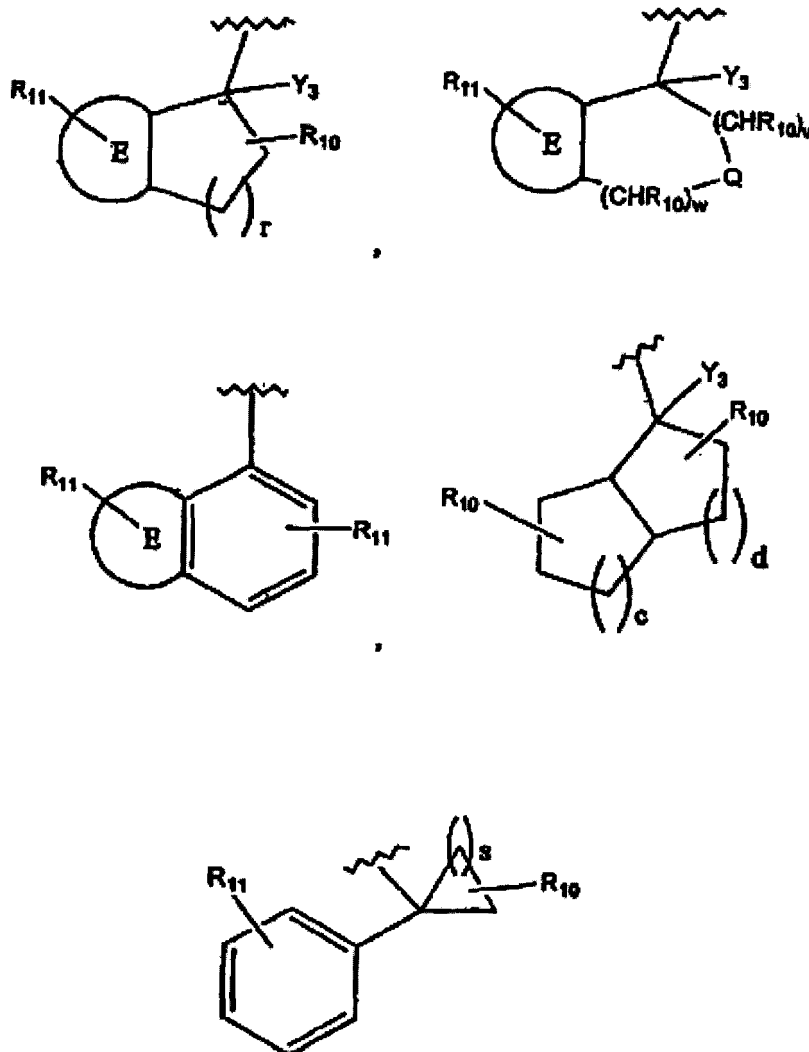
n es un entero de 0 a 3;

55 - R_1 es como se indica a continuación



donde

Y_1 , Y_2 e Y_3 , junto con el carbono al cual están fijados, forman una de las siguientes estructuras:



donde r es de 0 a 3; w y u son cada uno 0-3, siempre que la suma de w y u sea igual a 1-3; c y d son independientemente 1 ó 2; s es de 1 a 5; y el anillo E es un anillo R_4 -fenilo o R_5 -heteroarilo fusionado;

R_{10} es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que comprende H, (C_1-C_6) alquilo, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ alquil- OR_8 , $-NR_8R_9$ y $-(C_1-C_6)$ alquil- NR_8R_9 ;

R_{11} es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que comprende R_{10} , $-CF_3$, $-OCF_3$, NO_2 y halo; o los sustituyentes de R_{11} en los átomos de carbono del anillo adyacente pueden formar entre sí un anillo metilendioxi o etilendioxi;

R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_{12}) cicloalquilo, arilo y arilo (C_1-C_6) alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 13 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

ES 2 316 559 T3

15. Uso de un compuesto según la reivindicación 13 en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor.

5 16. Uso de un compuesto según la reivindicación 13 en la producción de un medicamento para la modulación de una respuesta farmacológica del receptor ORL-1.

17. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la producción de un medicamento para la modulación de una respuesta farmacológica de un receptor opiáceo.

10 18. Uso de un compuesto según la reivindicación 13 en la producción de un medicamento para la modulación de una respuesta farmacológica de un receptor opiáceo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N° de publicación : ES 2 316 559 T3

⑫ Número de solicitud: E 02725733

MODIFICACIÓN DEL FOLLETO DE PATENTE

Debido a la publicación de corrección de errores de la Oficina Europea de Patentes, folleto B9, boletín de fecha 12.08.2009, la página 26 del fascículo T3 se modifica de la manera siguiente:

La fórmula, situada en la parte superior derecha, queda eliminada.