

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 161**

51 Int. Cl.:

C07D 495/20 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08773561 .9**

96 Fecha de presentación: **20.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2170903**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54

Título: **Derivados de espiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano] y compuestos relacionados como inhibidores del receptor sigma para el tratamiento de psicosis**

30

Prioridad:

20.06.2007 EP 07384027

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

19.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

19.12.2012

73

Titular/es:

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

72

Inventor/es:

**OBERDORF, CHRISTOPH;
SCHEPMANN, DIRK;
WÜNSCH, BERNHARD y
ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL**

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 161 T3

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

DESCRIPCION

Derivados de espiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano] y compuestos relacionados como inhibidores del receptor sigma para el tratamiento de psicosis

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ), y más en particular a algunos derivados de tieno-pirano-pirazol, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en tratamiento y profilaxis, en particular para el tratamiento de psicosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en los últimos años ha sido ayudada en gran medida por la mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central
15 (SNC), que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de los opioides. A partir de los estudios de la biología y función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos del movimiento tales como la distonía y la discinesia tardía, y trastornos motores asociados con la corea de
20 Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha informado de que el conocido ligando del receptor sigma rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de
25 unión sigma tienen una afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos opiáceos benzomorfanos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden discriminarse por los isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos sigma endógenos aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. et al. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han insinuado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalemales de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la posibilidad de que pueda servir como una unión entre los tres sistemas.

Todavía existe la necesidad de encontrar compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que son tanto eficaces como selectivos, y que tienen buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

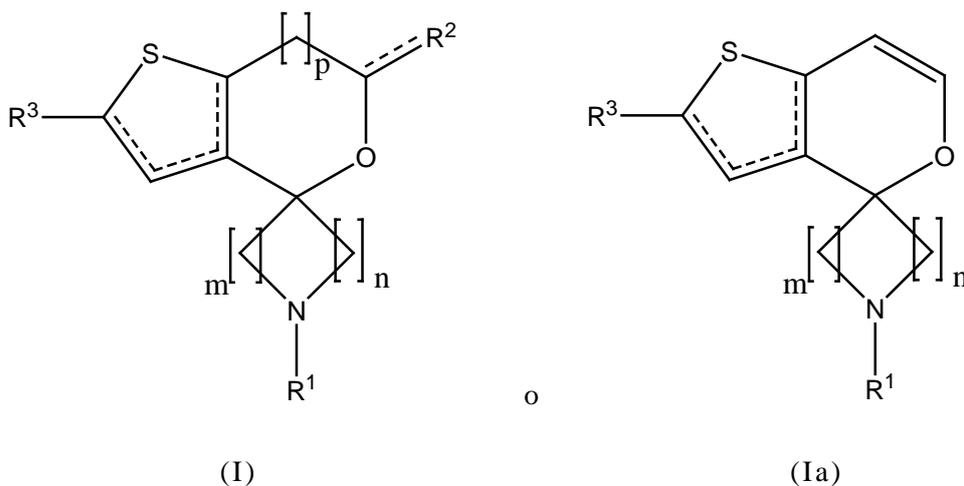
La técnica más estrechamente conocida comprende benzimidazoles del documento WO2003035065 para la inhibición de cinasas. Los compuestos de tetrahidropirano-pirazol que presentan actividad moduladora cannabinoide se describen en el documento WO2007001939 y en el documento FR2875230. Ninguno de ellos presenta análogos o variantes de espiro-pirano-pirazol.

Las espiropiperidinas se conocen como ligandos potentes a los receptores sigma (Maier *et al.*, *J Med Chem*, 2002, 45, 438-448 y Maier *et al.*, *J Med Chem*, 2002, 45, 4923-4930). Sin embargo, tales espiropiperidinas muestran anillos de benzofurano y de benzopirano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se ha encontrado ahora una familia de derivados de tieno-pirano-pirazol estructuralmente distintos que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma.

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) o (Ia),



en las que

15 m se selecciona de 1, 2 ó 3, n se selecciona de 1, 2 ó 3, y m + n es o bien 3, 4 o bien 5;

p se selecciona de 0 ó 1;

las líneas de puntos \cdots son o bien un enlace doble o bien un enlace simple;

20 R¹ se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C₁₋₁₈ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_qCN$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4; O-R siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; =O; $(CH_2)_sCOR^*$; $(CH_2)_sNR^*R^{**}$; $CONR^*R^{**}$; $(CH_2)_sCO_2R^*$;
 5 $CH=NOR^*$; $(CH_2)_sOR^*$;

siendo

R^* H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R^{**} un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos
 10 monosustituido;

s 0, 1 ó 2;

R^3 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; NO_2 ; SO_3H ; COR''' ; $(CH_2)_rNR'R''$; CO_2R' ; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo
 15 opcionalmente sustituido con OH; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH;

siendo

20 R' H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R'' un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R''' H; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al
 25 menos monosustituido; o un arilo opcionalmente al menos monosustituido, un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, o un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_qCN$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 O-R siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $=O$; $(CH_2)_sCOR^*$; $(CH_2)_sNR^*R^{**}$; $CONR^*R^{**}$; $(CH_2)_sCO_2R^*$; $CH=NOR^*$; $(CH_2)_sOR^*$;

siendo

10 R^* H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R^{**} un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

s 0, 1 ó 2;

15 R^3 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; CN; $CH(=NOH)$; NO_2 ; SO_3H ; COR'' ; $(CH_2)_tNR'R''$; $CH(OR')(OR'')$; CO_2R' ; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH o que forma un grupo C(O)-ceto; o un alquil-cicloalquilo
20 opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH;

siendo

R' H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

25 R'' un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R'''' H; un grupo alifático de C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo opcionalmente al menos monosustituido, un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, o un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

5 r 0, 1 ó 2;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato
10 correspondiente de los mismos.

En una modalidad, aplica una o ambas de las siguientes condiciones:

- si R² y R³ son ambos hidrógeno, R¹ no puede ser metilo; y/o
- si R² y R³ son ambos hidrógeno, R¹ no puede ser hidrógeno.

En el contexto de esta invención, se entiende que grupo o radical alquilo
15 significa hidrocarburos lineales o ramificados, saturados e insaturados, que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos. Por tanto, se entiende que alquilo insaturado engloba grupos alquenilo y alquinilo, como por ejemplo -CH=CH-CH₃ o -C≡C-CH₃, mientras que alquilo saturado engloba por ejemplo -CH₃ y -CH₂-CH₃. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3,
20 alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9,
25 C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferiblemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-

dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también CHF_2 , CF_3 o CH_2OH etc.

En el contexto de esta invención radical o grupo alifático incluye alquilo (saturado), alqueno (alquilo insaturado) y alquino (alquilo insaturado) y por tanto es
5 sinónimo de: alquilo saturado o insaturado (véase anteriormente).

En el contexto de esta invención, se entiende que grupo o radical cicloalquilo significa hidrocarburos cíclicos (sin heteroátomos en el anillo) saturados e insaturados (pero no aromáticos) que pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos. Además, cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C_{3-5} representa
10 cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C_{3-6} representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C_{3-7} representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C_{3-8} representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C_{4-5} representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C_{4-6} representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C_{4-7} representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C_{5-6} representa cicloalquilo C5
15 o C6 y cicloalquilo C_{5-7} representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Sin embargo, cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados también caen en particular bajo el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferiblemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-
20 metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo.

En el contexto de esta invención, se entiende que alquilocicloalquilo
25 significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo C_{1-6} (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C_{1-6} es siempre saturado y no sustituido, y lineal o ramificado.

En relación al grupo alifático o alquilo -a menos que se defina lo contrario- se entiende que el término sustituido en el contexto de esta invención significa la

sustitución de al menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, entendiéndose que radicales “polisustituidos” significa que la sustitución se efectúa tanto en los mismos átomos como en átomos diferentes varias veces con el mismo o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃, o en diferentes sitios, como en el caso de por ejemplo -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

El término (CH₂)₃₋₆ debe entenderse como que significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₁₋₄ debe entenderse como que significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₂)₄₋₅ debe entenderse como que significa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Se entiende que un grupo o radical arilo significa sistemas cíclicos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni tan siquiera en uno de los anillos. Son ejemplos fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular radicales 9H-fluorenilo o antraceniilo, que pueden ser no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.

En el contexto de esta invención, se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través un grupo alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ es siempre saturado y no sustituido, y lineal o ramificado.

Se entiende que grupo o radical heterociclilo significa sistemas cíclicos heterocíclicos, de anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo y también puede ser mono o polisustituido. Ejemplos que pueden ser del grupo de heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.

En el contexto de esta invención, se entiende que alquil-heterociclil significa un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a

través de un grupo alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ es siempre saturado y no sustituido, y lineal o ramificado.

En relación a arilo o alquilarilo, cicloalquilo o alquilcicloalquilo, heterociclilo o alquiheterociclilo, se entiende que sustituido significa, a menos que se defina lo contrario, sustitución del sistema cíclico de arilo o alquilarilo, cicloalquilo o alquilcicloalquilo; heterociclilo o alquiheterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, con R_x y R_y siendo independientemente H o un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo-C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquilarilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquiheterociclilo sustituido o no sustituido.

Se entiende que el término “sal” significa cualquier forma del compuesto activo usado de acuerdo con la invención en la que adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraión (un catión o anión) o está en solución. También se entienden por esto los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular, complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.

El término “sal fisiológicamente aceptable” significa, en el contexto de esta invención, cualquier sal que se tolera fisiológicamente (significando la mayoría del tiempo que no sea tóxico, especialmente no provocado por el contraión) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento, especialmente si se utiliza en o es aplicado a seres humanos y/o mamíferos.

Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y se entiende en el contexto de esta invención que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención, normalmente un ácido

(desprotonado), como un anión con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos se prefieren particularmente, y también aquellas con NH_4 , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, (mono) o
5 (di)potásicas, magnésicas o cálcicas.

Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse también con aniones o ácidos en el contexto de esta invención se entiende que significa sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención (normalmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno) como el catión con al menos un anión que se
10 tolera fisiológicamente - especialmente si se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Por esto, se entiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del principio activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente – especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales toleradas fisiológicamente
15 de ácidos particulares son las sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o como
20 compuestos libres o como solvatos y se pretende que esas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Se conocen generalmente en la técnica métodos de solvatación. Solvatos apropiados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Se entiende que el término “solvato” según esta invención significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en el que este compuesto lleva unido otra
25 molécula mediante enlaces no covalentes (lo más probablemente un solvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos por ejemplo, metanolato.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de la fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de

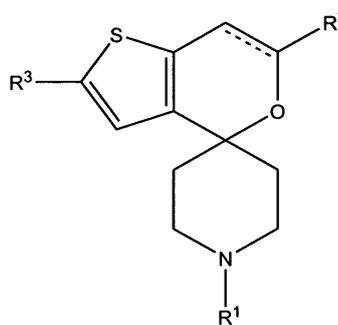
la invención. Los expertos en la técnica producirán fácilmente tales derivados, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfatos, sales metálicas de ésteres de sulfonatos, carbamatos, y amidas. Ejemplos de métodos de producción bien conocidos de un profármaco de un compuesto de actuación dado se conocen por los expertos en la técnica y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (Abril 2002).

A menos que se establezca lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que sólo difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras salvo por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Se entiende por forma farmacéuticamente aceptable, entre otros, el tener un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes y no incluyendo ningún material considerado como tóxico a niveles normales de dosificación. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70% y lo más preferiblemente superiores al 90%. En una modalidad preferida, es superior al 95% del compuesto de la fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula general Ic,

(Ic)



en la que

m se selecciona de 1, 2 ó 3, n se selecciona de 1, 2 ó 3, y $m + n$ es o bien 3, 4 o bien 5;

5 p se selecciona de 0 ó 1;

las líneas de puntos \cdots son o bien un enlace doble o bien un enlace simple;

R^1 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

15 R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_qCN$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4; O-R siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_sCOR^*$; $(CH_2)_sNR^*R^{**}$; $CONR^*R^{**}$; $(CH_2)_sCO_2R^*$; $CH=NOR^*$; $(CH_2)_sOR^*$;

siendo

20 R^* H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R^{**} un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo o aril-alquilo opcionalmente al menos monosustituido;

s 0, 1 ó 2;

25 R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; CN; $CH(=NOH)$; NO_2 ; SO_3H ;

COR'''; $(\text{CH}_2)_r\text{NR}'\text{R}''$; $\text{CH}(\text{OR}')(\text{OR}'')$; $\text{CO}_2\text{R}'$; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH o que forma un grupo C(O)-ceto; o un alquil-cicloalquilo
 5 opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH;

siendo

R' H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

10 R'' un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R''' H; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo opcionalmente al menos monosustituido, un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, o un cicloalquilo opcionalmente al
 15 menos monosustituido;

r 0, 1 ó 2;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier
 20 relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una modalidad, aplica una o ambas de las siguientes condiciones:

- si R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, R^1 no puede ser metilo; y/o
- si R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, R^1 no puede ser hidrógeno.

25 En una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia) o (Ic), R^1 se selecciona de H; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo

opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia), R^2 se selecciona de H; $(CH_2)_qCN$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4; u OR siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; preferiblemente R^2 se selecciona de H; CN; CH_2CN ; u OR siendo R H o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, más preferiblemente R^2 se selecciona de H, CN; CH_2CN ; OH u OCH_3 .

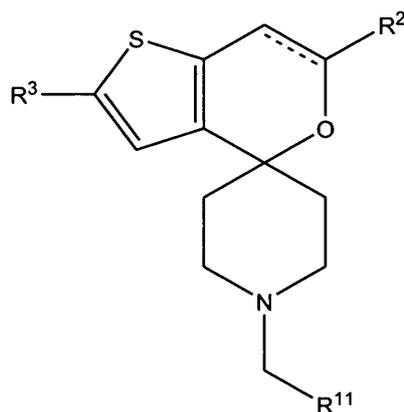
En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia) o (Ic), R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; u OR siendo R H o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; $(CH_2)_q-CN$, $(CH_2)_q-NH$ -bencilo; $(CH_2)_q-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-R^{22}$ or $(CH_2)_q-C(O)-O-R^{22}$, siendo q 0, ó 1 y siendo R^{22} H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia), R^3 se selecciona de H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R^3 se selecciona de H; o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (I), (Ia) o (Ic), R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; CN; CN; $CH(=NOH)$; o un grupo alifático de C_{1-10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; CH_2-R^{33} ; $C(O)-R^{33}$; $C(O)O-R^{33}$; $CHOH-R^{33}$; $CH_2N(R^{33})_2$ siendo R^{33} H; o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo opcionalmente al menos nono-sustituido.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia), m y n se seleccionan de 1 ó 2 y m+n se seleccionan de 3 ó 4.

En otra modalidad muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención los compuestos son compuestos de acuerdo con la fórmula general (Id)



(Id)

en la que

el enlace con la línea punteada es ya sea un doble o un solo enlace;

R^{11} se selecciona de un grupo alifático de C_{1-9} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo o alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo o alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; u OR siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_q-CN$, $(CH_2)_q-NH$ -bencilo; $(CH_2)_q-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-R^{22}$ o $(CH_2)_q-C(O)-O-R^{22}$, siendo q 0, o 1 y R^{22} siendo H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; CN; CH(=NOH); un grupo alifático de C_{1-10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; CH_2-R^{33} ; $C(O)-R^{33}$; $C(O)O-R^{33}$; $CHOH-R^{33}$; $CH_2N(R^{33})_2$ siendo R^{33} H; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo arilo
5 opcionalmente al menos monosustituido;

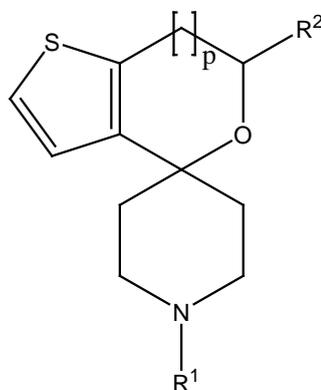
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato
10 correspondiente de los mismos.

En una modalidad preferida de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (Id) R^{11} se selecciona de un grupo alifático de C_{1-9} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un
15 cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; de preferencia es fenilo, p-metoxifenilo, ciclohexilo, tiofeno, bencilo; alquilo de C_{3-7} lineal o ramificado; o alqueno de C_{3-7} lineal o ramificado.

En una modalidad preferida de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (Id) R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o
20 ramificado, no sustituido o sustituido por al menos uno de OH, F o Cl u OR siendo R H o CH_3 ; $(CH_2)_q-CN$, $(CH_2)_q-NH$ -bencilo; $(CH_2)_q-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-R^{22}$ o $(CH_2)_q-C(O)-O-R^{22}$, siendo q 0, o 1 y R^{22} siendo H, CH_3 , o C_2H_5 .

En una modalidad preferida de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (Id) R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; CN; CH(=NOH); un grupo alifático
25 de C_{1-6} lineal o ramificado, no sustituido o sustituido por al menos uno de OH, Cl o F; CH_2-R^{33} ; $C(O)-R^{33}$; $C(O)O-R^{33}$; $CHOH-R^{33}$; $CH_2N(R^{33})_2$ siendo R^{33} H; CH_3 ; C_2H_5 ; o fenilo.

En otra modalidad muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención los compuestos son compuestos de acuerdo con la fórmula general (Ib)



(Ib)

10 en la que

p se selecciona de 0 ó 1;

15 R^1 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; o $COOR'$ siendo R' o bien H o alquilo C_{1-4} ;

20 R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_qCN$ siendo q 0 ó 1; u OR siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier

relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (Ib), R^2 se selecciona de H; CH_2CN ; CN; u OR siendo R
 5 H o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R^2 se selecciona de H; CH_2CN ; CN; OH o un grupo O-alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; más especialmente R^2 se selecciona de H, CN, CH_2CN , OH u OCH_3 .

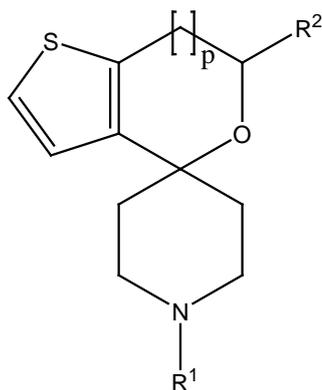
En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (Ib), R^1 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de
 10 C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (Ib), R^1 se selecciona de
 15 hidrógeno, alquilo C_{1-10} , lineal o ramificado; alqueno C_{1-10} , lineal o ramificado; alquil(C_{1-6})-arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquil(C_{1-6})-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o alquil(C_{1-6})-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

preferiblemente R^1 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-10} , lineal o
 20 ramificado; alqueno C_{2-8} , lineal o ramificado; alquil(C_{1-6})-arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquil(C_{1-6})-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{4-8}) opcionalmente al menos monosustituido.

En otra modalidad sumamente preferida del compuesto de acuerdo con la invención, los compuestos son compuestos de acuerdo con la fórmula general (Ib)

25



5

(Ib)

en la que

p se selecciona de 0 ó 1;

10 R^1 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-10} , lineal o ramificado; alqueno C_{2-8} , lineal o ramificado; alquil(C_{1-6})-arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquil(C_{1-6})-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o alquil(C_{1-6})-cicloalquilo(C_{4-8}) opcionalmente al menos monosustituido;

R^2 se selecciona de H; CN; CH_2CN ; OH o un grupo O-alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

20 En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia) se seleccionan de:

- 6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-1-carboxilato de etilo;
- 6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 25 • 1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 6'-metoxi-1-(2-feniletíl)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 1-(ciclohexilmetil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 5
- 6'-metoxi-1-(3-metilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-enil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 10
- 1-butil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 6'-metoxi-1-pentil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 6'-metoxi-1-octil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 3'-metoxi-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 15
- 3'-metoxi-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 20
- 6'-metoxi-1-(tien-2-ilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 1-bencilespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-carbonitrilo;

- {1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il}acetonitrilo;

- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]; o

- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-ol;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos;

10 preferiblemente de

- 1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 6'-metoxi-1-(2-feniletíl)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

15 1-(ciclohexilmetil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 6'-metoxi-1-(3-metilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-enil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

20 • 1-butíl-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 6'-metoxi-1-pentíl-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 6'-metoxi-1-octíl-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 3'-metoxi-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 3'-metoxi-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 5 • 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-(tien-2-ilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-
- 10 carbonitrilo;
- {1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il}acetonitrilo;
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]; o
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-ol;
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 20 En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), (Ia), (Ic) o (Id) se seleccionan de:
 - 6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
 - 6'-metoxi-1-(2-feniletíl)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-
 - 25 pirano];

- 1-(ciclohexilmetil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-(3-metilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 5 • 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-enil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-butil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-pentil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-octil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 10 • 3'-metoxi-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 3'-metoxi-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-(4-fluorbencil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 15 • 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-(tien-2-ilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 20 • 1-bencilespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carbonitrilo;
- {1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il}-acetoneitrilo;
- 25 • 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-ol;
- 1-(ciclohexilmetil)espiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-(ciclohexilmeti)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-carbonitrilo;
- 5 • 1-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il)acetona;
- metil-2-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il)-acetato;
- etil-2-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il)acetato;
- 10
- 1-(ciclohexilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 2-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il)etanol;
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-carboxamida
- 15
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-carbaldehído;
- (1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il)metanamina;
- 20
- metil-1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-carboxilato;
- etil-1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carboxilato;
- (1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il)metanol;
- 25

- (1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il)-N,N-dimetilmetanamina;
- (1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)-N-bencil-metanamina;
- 5 • (1-bencil-6'-metoxi-6,7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-carbaldehído-dimetilacetal;
- 1-bencil-2'-cloro-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1,2'-dibencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 10 • (1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-carbaldehído;
- (1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2'-il)-metanol;
- 15 • (1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2'-il)-N,N-dimetilmetanamina;
- (E/Z)-1-bencil-6'-metoxi-6,7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-carbaldehídoxima;
- 1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carbonitrilo;
- 20 • metil-1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-carboxilato;
- 1-(1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-il)-1-fenilmetanol;
- 25 • 1-(1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-il)-1-fenilmetanona;

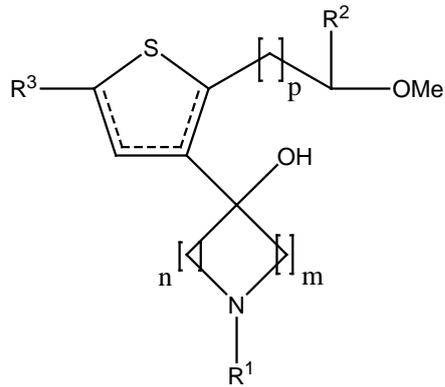
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención a través de la que son ligandos particularmente selectivos para los receptores sigma que implica que un compuesto de la fórmula (I), descrito en esta invención, puede usarse como un modelo para someter a prueba otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo sustituyéndose ligandos radiactivos, y puede usarse también para modelar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros que dependen de la presencia de centros quirales o isómeros que dependen de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros simples, enantiómeros o diaestereoisómeros y mezclas de los mismos entran dentro del alcance de la presente invención.

En general, los procedimientos se describen a continuación en la parte experimental. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos convencionales.

Un aspecto preferido de la invención es también un procedimiento para la producción de un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (I), en la que un compuesto de la fórmula (III)

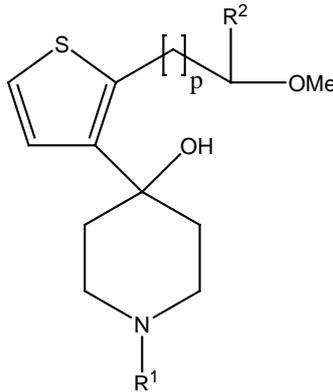


(III)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , m , n y p son tal como se definieron anteriormente, se hace reaccionar con ácido p-toluenosulfónico para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula I. Se prefiere si en este procedimiento

- R^2 es OCH_3 ; y/o
- R^3 es H y/o
- p es H.

Un aspecto preferido de la invención es también un procedimiento para la producción de un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general (Ib), en la que un compuesto de la fórmula (IIIb)



(IIIb)

en la que R^1 , R^2 y p son tal como se definieron anteriormente, se hace reaccionar con ácido p-toluenosulfónico para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib). Se prefiere si

- R^2 es OCH_3 y/o

- p es 1.

Se prefiere además si en el procedimiento anterior como una etapa siguiente se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (Ib), en las que R^3 es $C(O)OR'$ con una solución alcalina en agua para formar un compuesto según las fórmulas (I) o (Ib), siendo R^1 H.

Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante métodos convencionales tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, pueden separarse estos isómeros mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo tal forma en composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos adicionales iónicos y de solvente también deben ser no tóxicas. Los compuestos de la invención pueden presentar formas polimórficas diferentes, se pretende que la invención englobe todas esas formas.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal, un profármaco, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente estable. La presente invención proporciona así composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención o una sal, un derivado, un profármaco o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida

(disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

En una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, sólida o líquida. Formas de dosificación apropiadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la materia tales como agentes aglomerantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como laurilsulfato sódico.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante método convencionales de mezclado, carga o preparación de comprimidos. Pueden utilizarse operaciones repetidas de mezclado para distribuir el principio activo en la totalidad de las composiciones usando cantidades grandes de cargas. Tales operaciones son convencionales en el estado de la técnica. Los comprimidos, por ejemplo, pueden prepararse mediante granulación en seco o en húmedo y pueden opcionalmente recubrirse según los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral tal como las disoluciones, suspensiones estériles o productos liofilizados en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Se pueden utilizar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, agentes tamponantes o surfactantes.

Las fórmulaciones mencionadas se prepararán usando métodos habituales tales como los descritos o referidos en las Farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier método apropiado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y el carácter
5 crónico de las enfermedades que van a tratarse.

Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que se está tratando y del peso del enfermo. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4
10 veces diarias, con dosis diarias totales normales en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o proporcionarse como una composición separada
15 para la administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de
20 una enfermedad o estado mediado por los receptores sigma. Una modalidad preferida de esto es este uso cuando la enfermedad es diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el
25 trastorno esporádico como familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente

cerebrovascular, depresión, estrés, estado psicótico, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer.

Una modalidad preferida de esto es este uso cuando la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor, alodinia
5 y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención como una herramienta farmacológica o como un ansiolítico o inmunosupresor.

El término “herramienta farmacológica” se refiere a la propiedad de los
10 compuestos de la invención por la cual son ligandos particularmente selectivos para receptores sigma lo que implica que el compuesto de la fórmula (I), descrito en esta invención, puede usarse para probar otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo, sustituyendo un ligando radiactivo, y también puede usarse para modelar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

15 Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por receptores sigma, método que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se definió anteriormente o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por receptores sigma que se pueden tratar están la
20 diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno esporádico como familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia,
25 úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor, alodinia

y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica, estado psicótico, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer; trastornos de la ingestión de alimentos, la regulación del apetito, para la reducción, aumento o mantenimiento del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, 5 caquexia o diabetes tipo II, preferiblemente diabetes tipo II provocada por obesidad. Los compuestos de la invención también pueden usarse como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse siguiendo uno de los esquemas de reacción A, B, C, D, E o F expuestos a continuación:

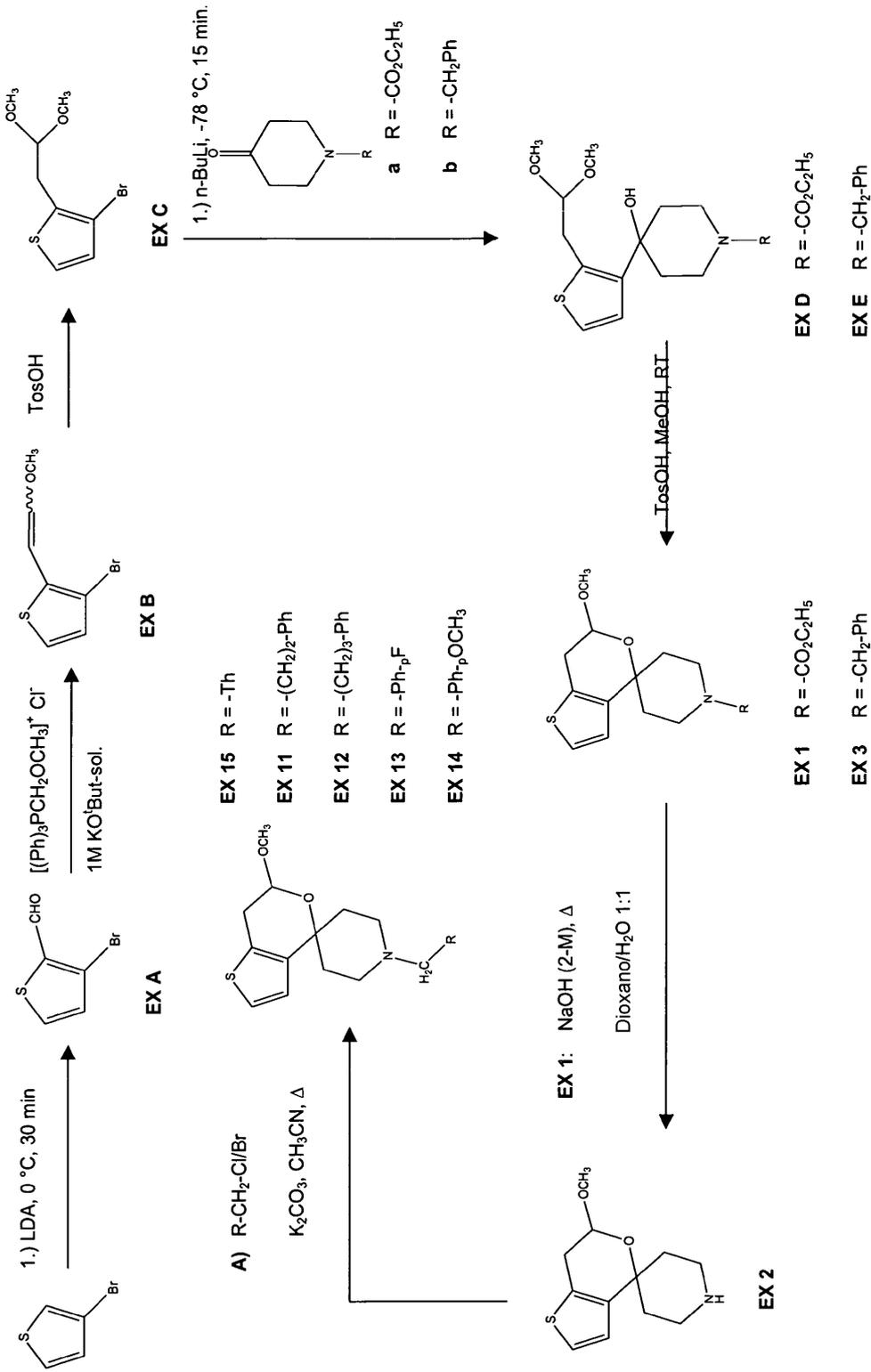
Esquema de Reacción A: (en donde EX significa "Ejemplo")

5

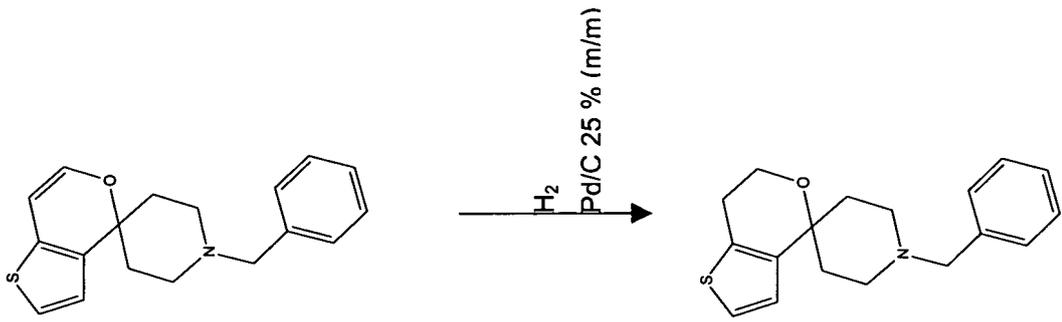
10

15

20



5

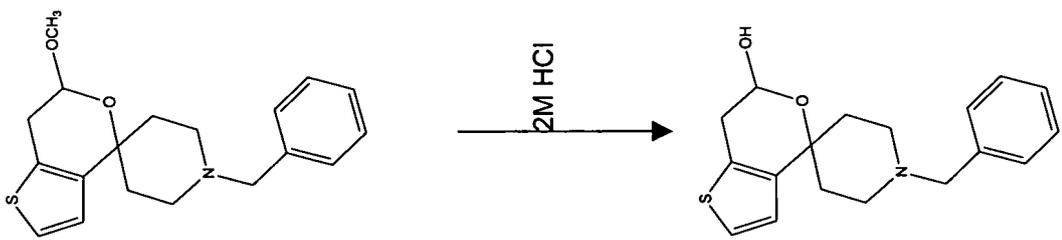


10



15

Esquema de Reacción B: (en donde EX significa "Ejemplo")



20

$BF_3 \cdot Et_2O$

$(Ph)_3P=CH-CN$

2M HCl

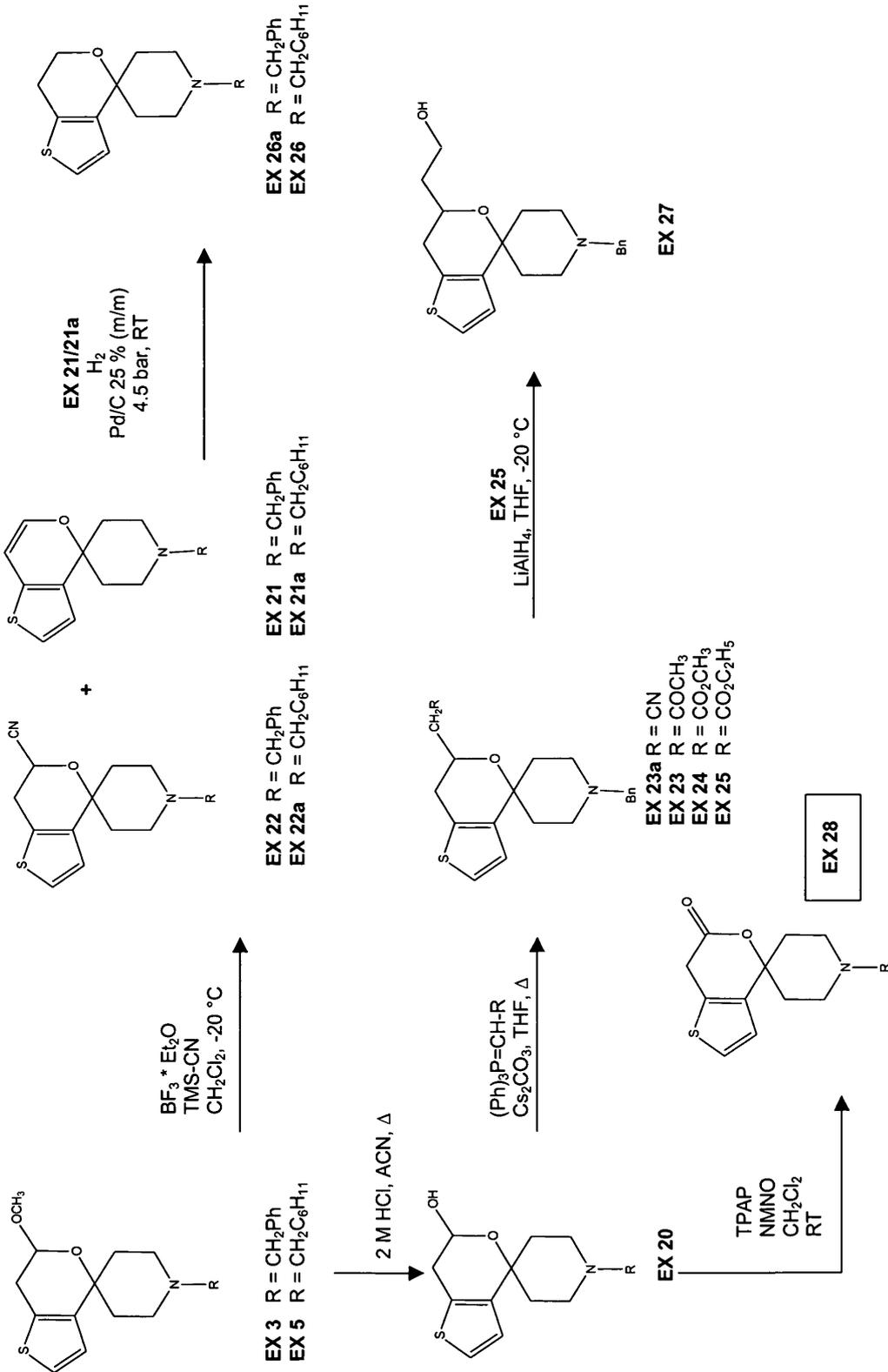
5

10

15

20

Síntesis de Tienopirano C (en donde EX significa "Ejemplo")



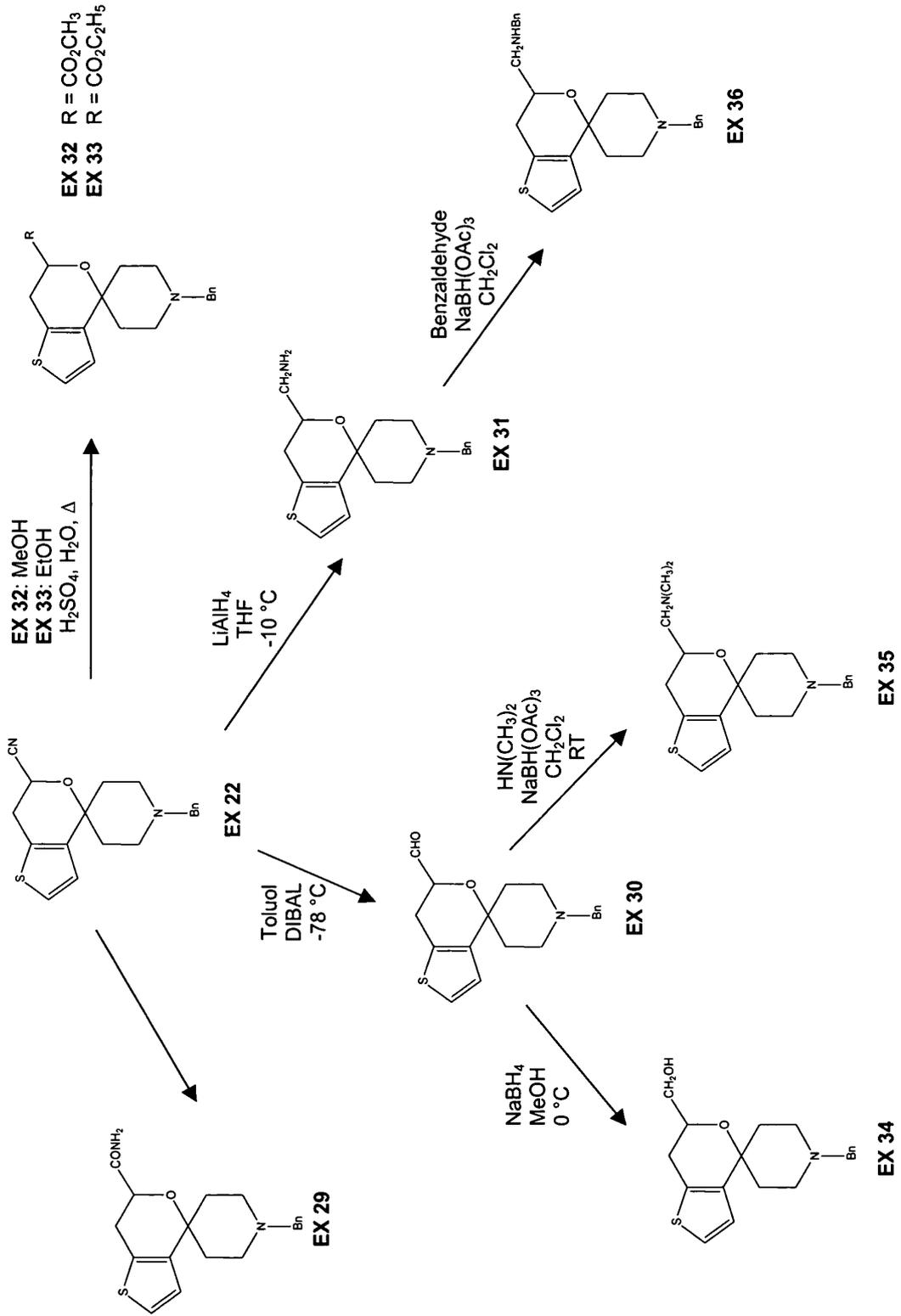
Síntesis de Tienopirano D (en donde EX significa "Ejemplo")

5

10

15

20



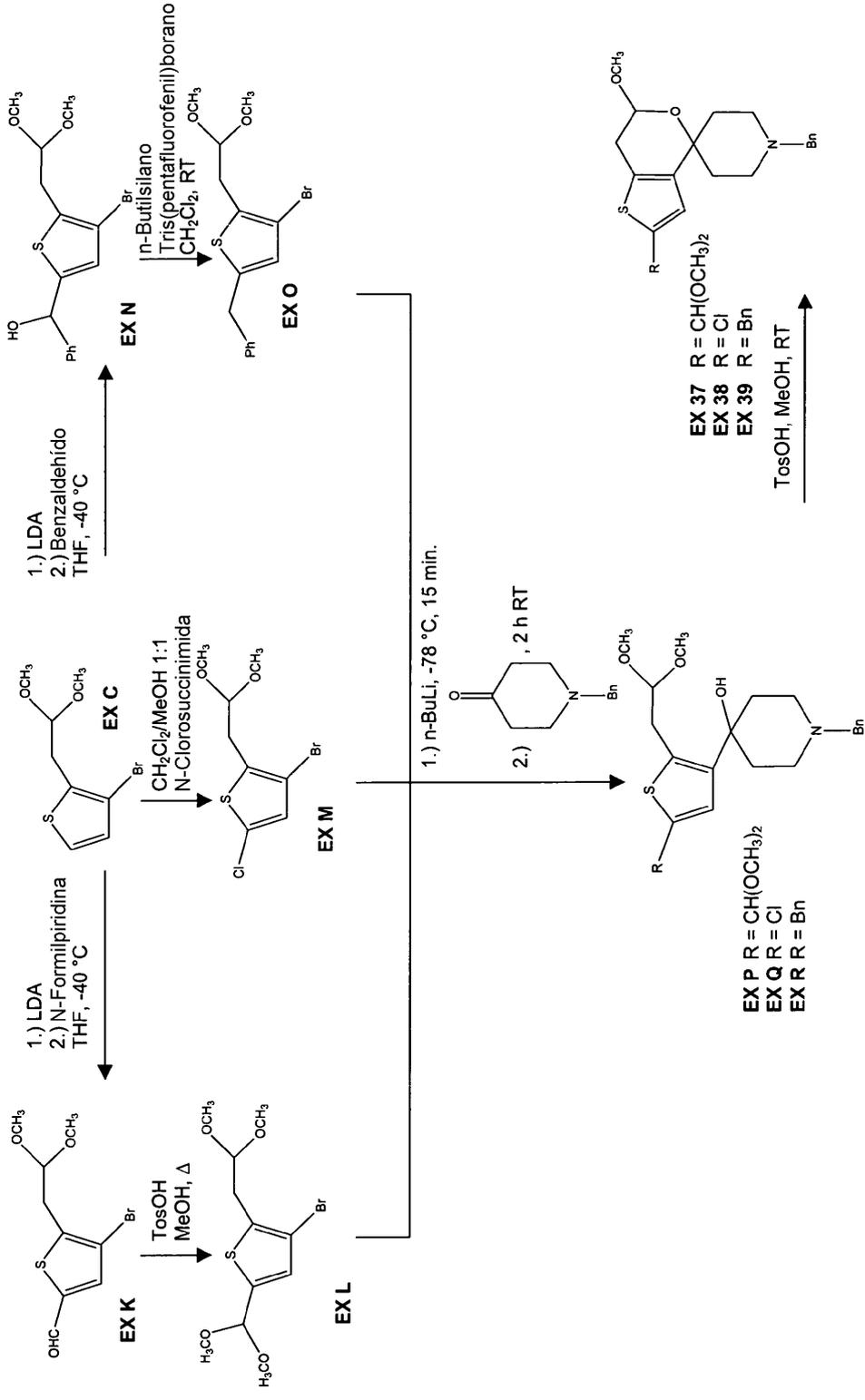
5

10

15

20

Síntesis de Tienopirano E en donde EX significa "Ejemplo"



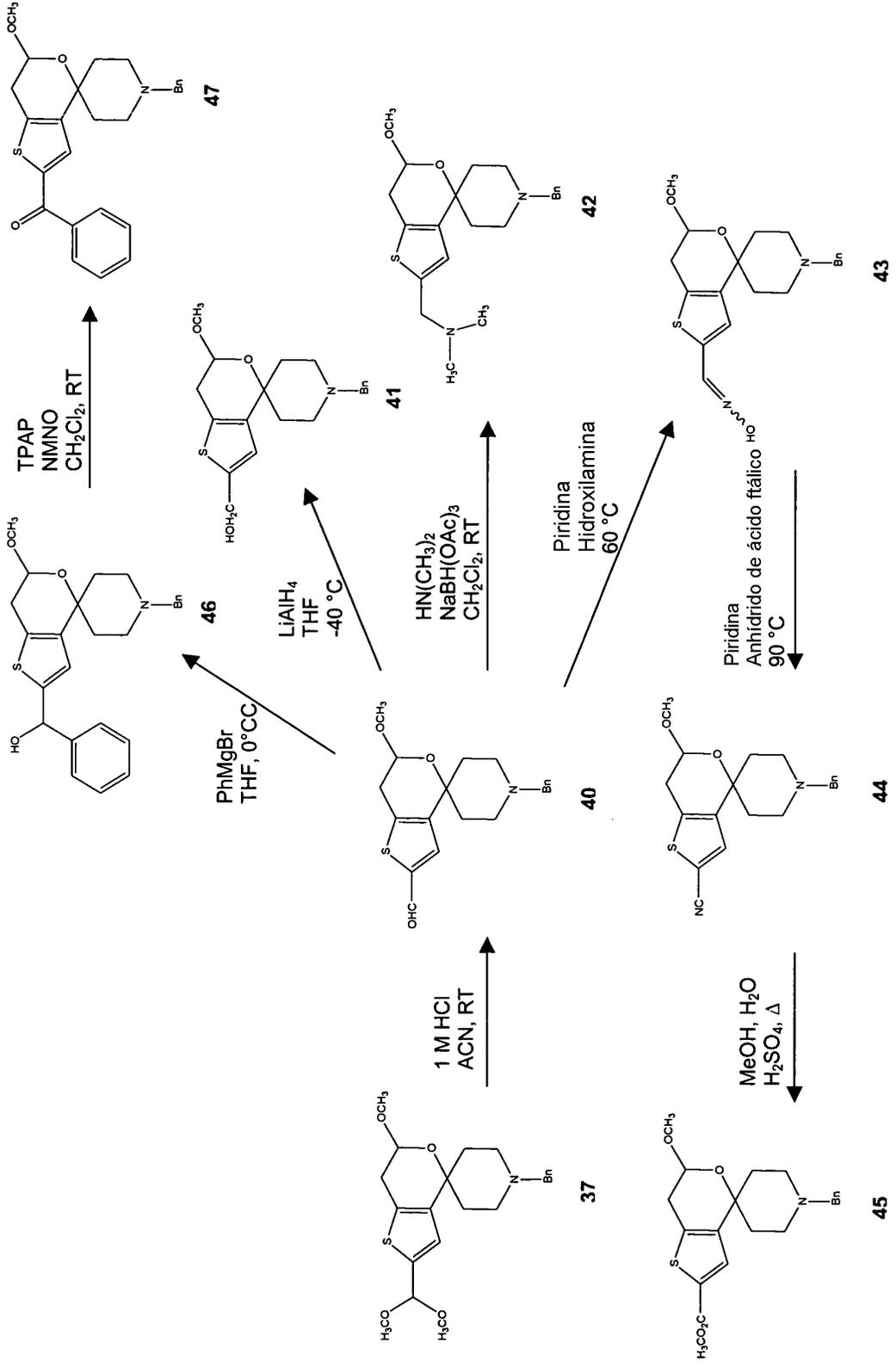
Síntesis de Tienopirano F (en donde EX significa "Ejemplo")

5

10

15

20



La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

EJEMPLOS:

5 **Parte experimental general (métodos y equipo de la síntesis y el análisis)**

Todos los solventes usados para síntesis eran de calidad p.a.

Se realizó la separación de mezclas de sustancias usando cromatografía en capa fina, sobre placas de vidrio estratificadas mediante gel de sílice. Se realizó el análisis de las placas tras el tratamiento con yodo gas o incubación con un reactivo Dragendorff con luz UV.

Como norma, se purificaron los productos sintetizados usando cromatografía ultrarrápida.

Se midieron los puntos de fusión usando capilares. Como a veces los productos eran mezclas de diaestereoisómeros, el punto de fusión: tenía que expresarse como un intervalo.

Se midieron los espectros IR usando el espectrómetro con transformada de Fourier FT-IR-480 Plus con ATR (empresa Jasco). Todas las sustancias se midieron o bien directamente como sólidos o bien en aceite.

20 Se midieron los espectros de RMN usando Mercury-400BB (empresa Varian) a una temperatura de 21°C. δ , medida en ppm, se basa en la ~~medida~~ medida en comparación con la señal de residuo (CHCl_3) del solvente (CDCl_3):

Espectroscopía de ^1H -RMN:

$$\delta (\text{TEM}) = \delta (\text{CHCl}_3) - 7.26$$

25 Espectroscopía de ^{13}C -RMN:

$$\delta (\text{TEM}) = \delta (\text{CHCl}_3) - 77.0$$

Se midieron los espectros de masas (EM) usando el GCQ Finnigan MAT (empresa Finnigan) con Xcalibur versión 1,1. El método de ionización se muestra entre paréntesis: IE = ionización electrónica (70 eV); IQ = ionización química (isobutano o NH₃, 170 eV).

5 Se realizó el análisis elemental con VarioEL (empresa Elementar).

Antes de usar la HPLC se midió la absorción máxima de las sustancias usando el espectro de UV/Vis realizado con un espectrofotómetro 50Bio Cary (empresa Varian).

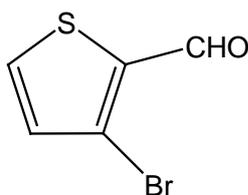
10 Para la determinación de la pureza y para la separación de los diastereoisómeros se usó una bomba inteligente Hitachi L6200A para HPLC con un detector de UV (Merck).

Se realizó la síntesis en el microondas sintético Discover (empresa CEM).

Algunas reacciones se realizaron usando gas protector.

Se realizaron las reacciones a -78°C en un baño de acetona en un Dewar.

15 **Ejemplo A: 3-Bromotiofen-2-carbaldehído**



Procedimiento experimental

20 Se disolvió 3-bromo-tiofeno (6.523 g, 40 mmoles) bajo N₂ en THF (100 ml). Tras enfriar hasta 0-2°C se mezcló gota a gota con solución de LDA 2 M (20 ml, 40 mmoles) y se agitó durante 0.5 h. Después de esto se añadió 1-formilpiperidina (4.52 g, 40 mmoles). Tras 2 h se paró la reacción añadiendo un excedente de una solución saturada de NH₄Cl. Para la purificación se extrajo tres veces con Et₂O (10 ml) y
25 posteriormente se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄. Tras la filtración se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 8.3 g) usando

cromatografía ultrarrápida (8 cm, ciclohexano:acetato de etilo 9:1, 30 ml, $R_f = 0.65$) y mediante destilación a vacío (p.e. 62°C , $5.6 \cdot 10^{-2}$ mbar).

Líquido incoloro, rendimiento 6.05 g (79.2%).

$\text{C}_5\text{H}_3\text{BrOS}$ (191.1)

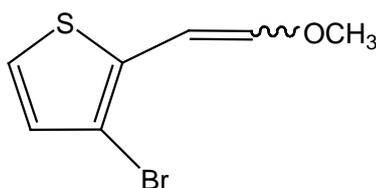
5 EM (EI): $m/z = 190/192$ [M^+], 162 [$\text{M}^+ - \text{CHO}$].

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3103 (C-H), 2843 (C-H), 1657 (C=O).

^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm) = 7.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 4-*H*-Th), 7.71 (dd, $J = 5.1/1.5$ Hz, 1 H, 5-*H*-Th), 9.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, Th-CHO).

10 **Ejemplo B: cis/trans-3-bromo-2-(2-metoxivinil)-tiofeno**



Procedimiento experimental

15 Se suspendió cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (13.1 g, 38.3 mmoles) en un matraz de 500 ml bajo N_2 en THF (200 ml). Tras enfriar hasta $T < -10^\circ\text{C}$ se mezcló con una solución 1 M de butilato de potasio terciario (38.3 ml, 38.3 mmoles) (cambio de color a rojo). Unos minutos más tarde, se añadió el ejemplo A (5.64 g, 29.5 mmoles) (cambio de color a amarillo). Tras 2 h de tiempo de reacción a -10°C , siguió la

20 purificación. Así, se añadió H_2O (80 ml) y se extrajo tres veces con Et_2O (15 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na_2SO_4 y posteriormente se filtraron. Entonces se eliminó el solvente a vacío. Se separó óxido de trifenilfosfano del producto bruto extrayendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo. Se purificó el producto bruto mediante destilación a vacío (p.e. 72°C $5.6 \cdot 10^{-2}$ mbar).

25 Líquido incoloro, rendimiento: 5.39 g (83%).

$\text{C}_7\text{H}_7\text{BrOS}$ (219.1)

EM (EI): $m/z = 218/220 [M^+]$, $204 [M^+ - CH_3]$, $175 [M^+ - CH(OCH_3)]$.

IR (película): $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3008 \text{ (C=C-H)}$, 2833 (C-H) , 1634 (C=C) , 1225 (C=C-O) .

cis-3-bromo-2-(2-metoxivinil)-tiofeno

5 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{):}$

$\delta \text{ (ppm)} = 3.77 \text{ (s, 3H, OCH}_3\text{)}$, $5.70 \text{ (dd, } J = 6.6/1.9 \text{ Hz, 1H, Th-CH=CHOCH}_3\text{)}$, $6.18 \text{ (d, } J = 6.6 \text{ Hz, 1 H, Th-CH=CHOCH}_3\text{)}$, $6.85 \text{ (d, } J = 5.4 \text{ Hz, 1 H, 4-H-Th)}$, $7.09 \text{ (dd, } J = 5.4/0.9 \text{ Hz, 1 H, 5-H-Th)}$.

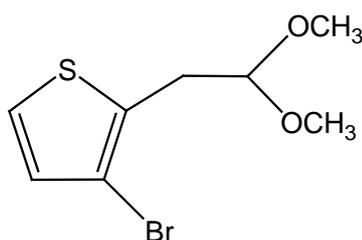
trans-3-bromo-2-(2-metoxivinil)-tiofeno

10 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{):}$

$\delta \text{ (ppm)} = 3.64 \text{ (s, 3 H, OCH}_3\text{)}$, $5.89 \text{ (d, } J = 12.9 \text{ Hz, 1 H, Th-CH=CH(OCH}_3\text{))}$, $6.82 \text{ (d, } J = 5.4 \text{ Hz, 1 H, 4-H-Th)}$, $6.89 \text{ (d, } J = 5.4 \text{ Hz, 1 H, 5-H-Th)}$, $6.97 \text{ (d, } J = 12.9 \text{ Hz, 1 H, Th-CH=CHOCH}_3\text{)}$.

Cis y trans se producen en una razón de 2:1.

15 **Ejemplo C: Dimetilacetal de 2-(3-bromotiofen-2-il)-acetaldehído**



20 **Procedimiento experimental**

Se disolvió el ejemplo B (5.39 g, 24.6 mmoles) bajo N_2 en 80 ml de MeOH. Tras la adición de ácido p-toluenosulfónico al 10% en moles (470 mg, 2.46 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (5 ml) se calentó durante 24 h a reflujo. Para la purificación se alcalinizó con NaOH 2 M (15 ml) ($\text{pH} = 10$) y se añadió H_2O (30 ml) y entonces se
25 extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (10 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre

Na₂SO₄ y posteriormente se filtraron. Se eliminó el solvente a vacío. La purificación del producto bruto (aprox. 5.8 g) se realizó mediante destilación a vacío (p.e. 78°C, 5.6 · 10⁻² mbar).

Líquido incoloro, rendimiento 5.73 g (93%).

5

C₈H₁₁BrO₂S (251.1)

EM (EI): m/z = 251 [M⁺], 220 [M⁺ -OCH₃], 140 [M⁺ -Br, -OCH₃].

IR (película): ν (cm⁻¹) = 3106 (C-H), 2830 (C-H), 1057 (C-O).

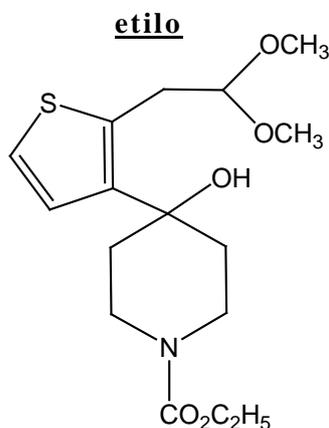
¹H-RMN (CDCl₃):

10

δ (ppm) = 3.03 (d, J = 5.6 Hz, 2 H, Th-CH₂CH(OCH₃)₂), 3.31 (s, 6 H, Th-CH₂CH(OCH₃)₂), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1 H, Th-CH₂CH(OCH₃)₂), 6.84 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 4-*H*-Th), 7.15 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 5-*H*-Th).

Ejemplo D: 4-[2-(2.2-dimetoxietil)-tiofen-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de

15



20

Procedimiento experimental

25

Se disolvió el ejemplo A (1.52 g, 6 mmoles) bajo N₂ en THF (80 ml) y se enfrió hasta -80°C. Se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio 1.35 M en n-hexano (5.2 ml, 7.8 mmoles) en el plazo de 2-3 min. y se agitó durante 15 min. Después de esto, se añadió 1-etoxicarbonilpiperidin-4-ona (1.02 g, 6.0 mmoles), disuelta en THF

(1.5 ml), y se agitó en primer lugar durante una hora a -80°C y posteriormente durante 3 h a TA. Para la purificación se añadió H_2O (30 ml) y se extrajo tres veces con 10 ml de CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na_2SO_4 y posteriormente se filtraron. Se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 2.22 g) usando cromatografía ultrarrápida (4 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 30 ml, $R_f = 0.3$).

Aceite amarillento, rendimiento 1.48 g (aprox. 70%, ligeramente contaminado con algo de 1-etoxi-carbonilpiperidin-4-ona).

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ (343.4)

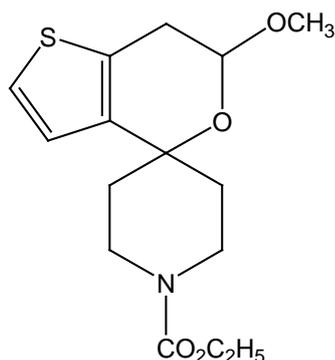
EM (EI): $m/z = 343$ [M^+], 264 [$\text{M}^+ - \text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ (2x)], 210 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ (2x), $-\text{COOC}_2\text{H}_5$].

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3436 (O-H), 2843 (C-H), 1671 (C=O), 1051 (C-O).

^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm) = 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65 (d, $J = 14.4$ Hz, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.87 (t, $J = 14.4$ Hz, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.09 - 3.25 (m, 4 H, (Th- CH_2CH) ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)), 3.32 (s, 6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.90 - 4.03 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, Th- CH_2CH), 6.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5- H -Th).

20 **Ejemplo 1: 6'-Metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-1-carboxilato de etilo**



25

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo D (1.49 g, 4.3 mmoles) bajo N₂ en MeOH (50 ml). Tras la adición de 1.2 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico (1 g, 5.2 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (5 ml) se agitó durante 1 h a TA. Para la purificación se alcalinizó con NaOH 2 M y se añadió H₂O (30 ml). Después de esto se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (10 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄ y posteriormente se filtraron. Se eliminó el solvente a vacío. El producto bruto (aprox. 1.56 g) se purificó usando cromatografía ultrarrápida (3 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 30 ml, R_f = 0.54).

10 Aceite incoloro, rendimiento 990 mg (53% tras dos etapas).

C₁₅H₂₁NO₄S (311.4)

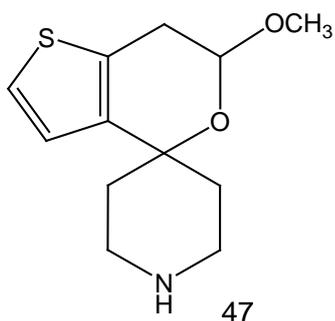
EM (EI): m/z = 311 [M⁺], 280 [M⁺ -OCH₃].

IR (película): ν (cm⁻¹) = 2924 (C-H), 1693 (C=O), 1059 (C-O), 718 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

15 δ (ppm) = 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 1.69 (td, J = 13.5/4.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.76 (dd, J = 13.5/4.6 Hz, 1 H N(CH₂CH₂)₂), 1.83 (td, J = 13.5/4.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.89 (dd, J = 13.5/4.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.80 (dd, J = 15.9/7.2 Hz, 1 H, Th-CH₂), 2.95 (dd, J = 15.9/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂), 3.10 - 3.25 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3.50 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 - 4.15 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO₂CH₂CH₃), 4.83 (dd, J = 7.2/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CH), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4-H-Th), 7.05 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5-H-Th).

20

Ejemplo 2: 6'-Metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 1 (0.92 g, 2.96 mmoles) en un matraz de 100 ml en dioxano/H₂O 1:1 (50 ml). Tras la adición de 70 equivalentes de NaOH 2 M (100 ml) se calentó durante 5 h a reflujo. Para la purificación se añadió Et₂O (20 ml) y se extrajo de nuevo tres veces con Et₂O (5 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄. Tras la filtración se eliminó el solvente a vacío. El producto bruto (aprox. 0.72 g) se purificó usando cromatografía ultrarrápida (3 cm, MeOH:NH₃ 98:2, 15 ml, R_f = 0.25).

rendimiento: sólido incoloro , p.f. 103°C, rendimiento 0.385 g (54%).

10 $C_{12}H_{17}NO_2S$ (239.3)

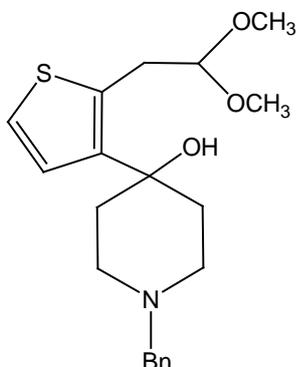
EM (EI): m/z = 239 [M⁺], 208 [M⁺ -OCH₃], 151 (M⁺ -OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂).

IR (película): ν (cm⁻¹) = 3276 (N-H), 2915 (C-H), 1057 (C-O), 746 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

15 δ (ppm) = 1.68 (td, J = 14.0/4.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.76 (dd, J = 14.0/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.84 - 1.96 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.78 (dd, J = 15.6/7.5 Hz, 1 H, Th-CH₂-CHOCH₃), 2.84 - 2.88 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.88 - 2.93 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.92 (dd, J = 15.6/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 3.04 (td, J = 12.3/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 3.15 (td, J = 12.3/3.0 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 3.52 (s, 3 H, Th-CH₂-CHOCH₃), 4.83 (dd, J = 7.2/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂-CHOCH₃), 6.72 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4-H-Th), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5-H-Th). No se observa una señal para NH.

20

Ejemplo E: dimetilacetal de 2-[3-(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)tiofen-2-**il]acetaldehído**

5

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo C (2.18 g, 8.7 mmoles) en THF (100 ml) y se enfrió
 10 bajo N₂ hasta -84°C. Se añadió gota a gota una solución de 1.35 M en n-butil-litio en
 hexano (8.3 ml, 11.3 mmoles) en el plazo de 2-3 min. con agitación, hasta que tras 15
 min. se añadió 1-bencilpiperidin-4-ona (1.81 g, 9.57 mmoles). Tras 1 h de agitación a -
 84°C, se agitó durante 2 h adicionales a TA. Se paró la reacción añadiendo 20 ml de
 15 agua. Entonces se añadió una solución de NaHSO₃ (10 ml, 10%.) y se extrajo la mezcla
 tres veces con 10 ml de CH₂Cl₂. Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre
 Na₂SO₄, seguido de filtración y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto
 bruto (aprox. 3.31 g) usando cromatografía ultrarrápida (5 cm, ciclohexano:acetato de etilo
 7:3, 30 ml, R_f=0.3).

Aceite amarillento, rendimiento 2.14 g (68%).

20

C₂₀H₂₇NO₃S (361.5)

EM (EI): m/z = 361 [M⁺], 330 [M⁺-OCH₃], 270 [M⁺-CH₂Ph], 91 [-CH₂Ph].

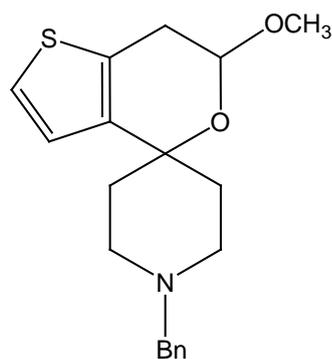
IR (película): ν (cm⁻¹) = 3450 (O-H), 2851 (C-H), 1051 (C-O), 698 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

25 δ (ppm) = 1.67 (dd, J = 14.0/2.5 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.04 (td, J =
 13.2/4.5 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.45 (td, J = 12.3/2.1 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.62 - 2.71
 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 3.30 (s, 6 H, Th-CH₂-CH(OCH₃)₂), 3.38 (d, J = 5.4 Hz, 2 H, Th-

$CH_2-CH(OCH_3)_2$), 3.50 (s, 2 H, N- CH_2-Ph), 3.78 (s, 1 H, OH), 4.44 (t, J = 5.4 Hz, 1 H, Th- $CH_2-CH(OCH_3)_2$), 6.83 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 4-*H*-Th), 6.99 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 5-*H*-Th) 7.10 - 7.21 (m, 5 H, Ph-*H*).

Ejemplo 3: 1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]



10 Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo E (287 mg, 0.8 mmoles) en MeOH (15 ml) y se mezcló con ortoformiato de trimetilo (2 ml). Tras la adición de ácido p-toluenosulfónico (183 mg, 0.96 mmoles) se agitó durante 24 h bajo N₂ a TA. Para la purificación se alcalinizó con NaOH 2 M y se añadió H₂O (10 ml). Posteriormente se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, entonces se filtró y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 235 mg) usando cromatografía ultrarrápida (2 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 15 ml, R_f = 0.21).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 78°C, rendimiento 199 mg (75%).

20 C₁₉H₂₃NO₂S (329.5)

HPLC: Método 1: 95.0%, R_t = 18.0 min.

Método 2:

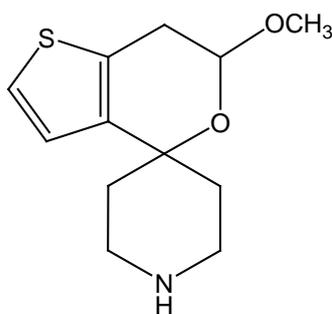
EM (EI): m/z = 329 [M⁺], 298 [M⁺-OCH₃], 238 [M⁺-CH₂Ph], 91 [⁺CH₂Ph].

IR (película): ν (cm⁻¹) = 3099 (C-H), 2810 (C-H), 1057 (C-O), 746 (C-H).

25 ¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.76 (dd, $J = 13.5/2.1$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.80 - 1.93 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.04 (td, $J = 13.4/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.37 (td, $J = 11.6/3.7$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.45 (td, $J = 12.4/2.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.65 - 2.73 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.77 (dd, $J = 15.6/7.5$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 2.92 (dd, $J = 15.6/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.48 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, N- CH_2 -Ph), 3.49 (s, 3 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.54 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, N- CH_2 -Ph), 4.81 (dd, $J = 7.2/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 6.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.15 - 7.31 (m, 5 H, Ph- H).

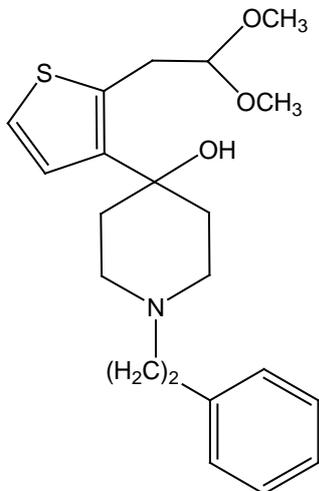
Ejemplo 2: 6'-Metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano (enfoque diferente)



Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 3 (100 mg, 0.31 mmoles) en THF (8 ml) y se enfrió hasta -78°C bajo N_2 . Tras la adición de éster cloroetílico del ácido cloro-fórmico (45 μl , 0.40 mmoles) se agitó durante 20 min., luego se calentó hasta TA y se eliminó el THF a vacío. Después de esto se mezcló el producto con MeOH (8 ml) y se calentó durante 40 min. a reflujo. Posteriormente se eliminó el metanol a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 75 mg) usando cromatografía ultrarrápida (0.7 cm, acetato de etilo:MeOH: NH_3 90:10:2, 3 ml, $R_f = 0.18$).

Sólido incoloro, p.f. 103°C , rendimiento 48 mg (65%).

Ejemplo F: Dimetilacetal de 2-{3-[4-hidroxi-1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]tiofen-2-il}acetaldehído

5

10

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo C (0.5 g, 2 mmoles) en THF (25 ml) y se enfrió hasta -80°C bajo N₂. Se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio 1.35 M en hexano (1.7 ml, 2.4 mmoles) en el plazo de 2-3 min. con agitación, hasta que tras 15 min. se añadió 1-(2-feniletíl)piperidin-4-ona (450 mg, 2.2 mmoles). Tras 1.5 h de agitación a -80°C siguió una 1.5 h de agitación adicional a TA. Se paró la reacción mediante adición de H₂O (10 ml). Después de esto se añadió una solución de NaHSO₃ (10 ml, 10%) y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄. Posteriormente se filtró y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 1 g) usando cromatografía ultrarrápida (3 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 30 ml, R_f = 0.18).

20

Aceite amarillento, rendimiento 62 mg (8%).

C₂₁H₂₉NO₃S (375.5)

EM (EI): m/z = 375 [M⁺], 344 [M⁺ -OCH₃], 284 [M⁺ -CH₂Ph], 253 [M⁺ -OCH₃, -CH₂Ph], 91 [⁺CH₂Ph].

25

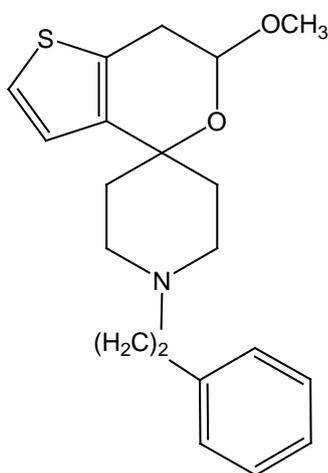
IR (película): ν (cm⁻¹) = 3444 (O-H); 2922, 2828 (C-H); 1070, 1055 (C-O).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.69 - 1.81 (m, 4 H (N(CH₂CH₂)₂) (N-CH₂CH₂Ph)), 2.10 (td, J = 13.3/3.4 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.46 - 2.67 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.75 - 2.86 (m, 4 H (N-CH₂CH₂Ph) (N(CH₂CH₂)₂)), 3.32 (s, 6 H, Th-CH₂CH(OCH₃)₂), 3.39 (d, J = 5.4 Hz, 2 H, Th-CH₂CH(OCH₃)₂), 3.90 (s, 1 H, -OH), 4.45 (t, J = 5.4 Hz, 1 H, Th-CH₂CH(OCH₃)₂), 6.85 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 4-H-Th), 7.01 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 5-H-Th), 7.13 - 7.25 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 4: 6'-Metoxi-1-(2-feniletil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno

[3,2-c]pirano]



Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo F (55 mg, 0.14 mmoles) en MeOH (5 ml) y tras la adición de ortoformiato de trimetilo (1 ml) se mezcló con ácido p-toluenosulfónico (33 mg, 1.75 mmoles). Tras agitar durante 24 h a TA, se alcalinizó con NaOH 2 M (2 ml) y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (5 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 50 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1 cm, ciclohexano: acetato de etilo 7:3, 5 ml, R_f = 0.10).

Sólido cristalino beige, p.f. 94°C, rendimiento 21 mg (44%).

C₂₀H₂₅NO₂S (343.5)

HPLC: Método 1: 97.9%, R_t = 18.9 min.

Método 2:

EM (EI): $m/z = 343 [M^+]$, $312 [M^+ - OCH_3]$, $252 [M^+ - CH_2Ph]$, $91 [^+CH_2Ph]$.

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3108 (C-H), 2954 (C-H), 1060 (C-O), 747 (C-H).

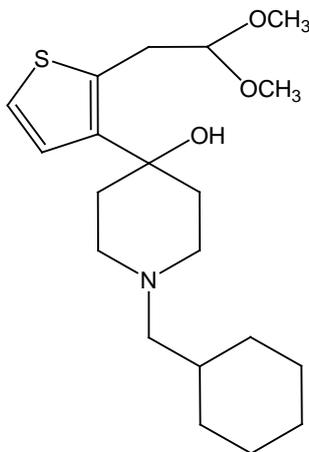
1H -RMN ($CDCl_3$):

5 δ (ppm) = 1.78 - 1.98 (m, 3 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.08 (td, $J = 12.6/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.38 - 2.56 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.57 - 2.63 (m, 2 H, $N-CH_2CH_2-Ph$),
 2.76 - 2.89 (m, 5 H (Th- CH_2CHOCH_3) ($N-CH_2CH_2-Ph$) ($N(CH_2CH_2)_2$)), 2.94 (dd, $J = 15.6/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.51 (s, 3 H, Th- CH_2CHOCH_3), 4.82 (dd, $J = 7.2/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 6.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 4-*H*-Th), 7.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5-*H*-Th), 7.15 - 7.28 (m, 5 H, Ph-*H*).

10

Ejemplo G: Dimetilacetal de 2-{3-[1-(ciclohexilmetil)-4-hidroxipiperidin-4-il]tiofen-

2-il}acetaldehído



15

Procedimiento experimental

20 Se disolvió el ejemplo C (1.18 g, 4.7 mmoles) en THF (50 ml) y se enfrió hasta $-78^\circ C$ bajo N_2 . Se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio 1.5 M en hexano (5.2 ml, 7.0 mmoles) en el plazo de 2-3 min. con agitación, hasta que tras 15 min. se añadió 1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-ona (1.0 g, 5.2 mmoles). Tras agitar durante 1.5 h a $-78^\circ C$ se agitó durante 2 h adicionales a TA. Se paró la reacción mediante adición de
 25 H_2O (50 ml). Después de esto se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (10 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se eliminó el solvente

a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 1.8 g) usando cromatografía ultrarrápida (4 cm, ciclohexano:acetato de etilo 1:1, 30 ml, $R_f = 0.21$).

Aceite incoloro, rendimiento 0.8 g (46%).

$C_{20}H_{33}NO_3S$ (367.5)

5 EM (EI): $m/z = 367 [M^+]$, $336 [M^+ - OCH_3]$, $284 [M^+ - cHex]$.

IR (película): $\nu (cm^{-1}) = 3457 (O-H)$, $2918 (C-H)$, $1053 (C-O)$, $719 (C-H)$.

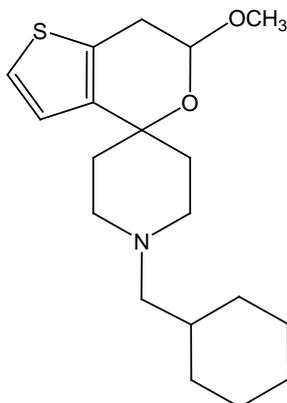
1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.77 - 0.87 (m, 2 H, cHex-*H*), 1.07 - 1.20 (m, 3 H, cHex-*H*), 1.40 - 1.48 (m, 1 H, cHex-*H*), 1.55 - 1.75 (m, 5 H, cHex-*H*), 1.66 (dd, $J = 13.7/2.6$ Hz, 2 H, N(CH_2CH_2)₂), 2.03 (td, $J = 12.6/3.3$ Hz, 2 H, N(CH_2CH_2)₂), 2.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, N- CH_2 -cHex), 2.31 (t, $J = 11.7$ Hz, 2 H, N(CH_2CH_2)₂), 2.59 - 2.65 (m, 2 H, N(CH_2CH_2)₂), 3.29 (s, 6 H, Th- $CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.87 (d, $J = 4.2$ Hz, 2 H, Th- $CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.69 (s, 1 H, OH), 4.44 (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H, Th- $CH_2CH(OCH_3)_2$), 6.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 4-*H*-Th), 7.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5-*H*-Th).

15

Ejemplo 5: 1-(Ciclohexilmetil)-6'-metoxi -6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]

20



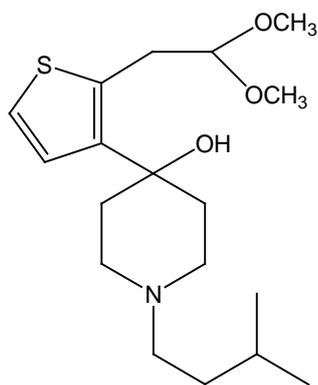
Procedimiento experimental

25 Se disolvió el ejemplo G (0.8 g, 2.2 mmoles) en MeOH (30 ml) y se mezcló con ortoformiato de trimetilo (3 ml). Tras la adición de ácido p-toluenosulfónico (0.5 g,

2.6 mmoles) se agitó durante 3 h a TA bajo N₂. Para la purificación se alcalinizó con NaOH 2 M y se añadió H₂O (10 ml). Posteriormente se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (10 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida (2.5 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 15 ml, R_f = 0.45).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 78°C, rendimiento 490 mg (68%).

Ejemplo H: Dimetilacetal de 2-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)piperidin-4-il]tiofen-2-il}acetaldehído



Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo C (1.6 g, 6.4 mmoles) en THF (80 ml) y se enfrió hasta -78°C bajo N₂. Se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio 1.5 M en hexano (5.15 ml, 7.7 mmoles) en el plazo de 2-3 min. con agitación, hasta que tras 15 min. se añadió 1-(3-metilbutil)piperidin-4-ona (1.2 g, 7.0 mmoles). Tras 2 h de agitación a -78°C se añadieron otras 2 h de agitación a TA. Se paró la reacción mediante adición de H₂O (50 ml). Posteriormente se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (10 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 2.2 g) usando cromatografía ultrarrápida (4 cm, ciclohexano:acetato de etilo 1:1, 50 ml, R_f = 0.22).

Aceite incoloro, rendimiento 1.2 g (aprox. 55%, ligeras impurezas de 1-(3-metilbutil)piperidin-4-ona).

$C_{18}H_{31}NO_3S$ (341.5)

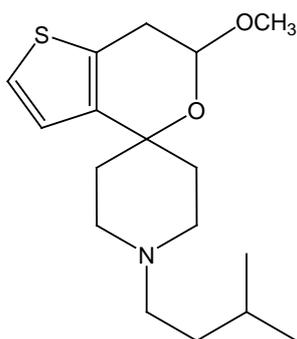
EM (EI): $m/z = 341 [M^+]$, $310 [M^+ - OCH_3]$, $284 [M^+ - CH_2CH(CH_3)_2]$.

5 IR (película): ν (cm^{-1}) = 3446 (O-H), 2951 (C-H), 1054 (C-O), 719 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 6 H, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 1.41 - 1.45 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 1.52 - 1.62 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 1.76 (dd, $J = 13.7/2.7$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.13 (td, $J = 12.6/4.2$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.38 - 2.48 (m, 4 H $(CH_2CH_2CH(CH_3)_2)$ ($N(CH_2CH_2)_2$)), 2.77 - 2.82 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.37 (s, 6 H, Th- $CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.45 (d, $J = 4.2$ Hz, 2 H, Th- $CH_2CH(OCH_3)_2$), 3.85 (s, 1 H, OH), 4.51 (t, $J = 4.2$ Hz, 1 H, Th- $CH_2CH(OCH_3)_2$), 6.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 4-H-Th), 7.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H-Th).

15 **Ejemplo 6: 6'-Metoxi-1-(3-metilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]**

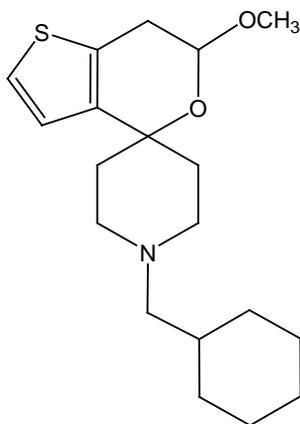


20

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo H (1.2 g, 3.5 mmoles) en MeOH (40 ml) y se mezcló con ortoformiato de trimetilo (4 ml). Tras la adición de ácido p-toluenosulfónico (0.8 g, 4.2 mmoles) se agitó bajo N₂ durante 24 h a TA. Para la purificación se alcalinizó con NaOH 2 M y se añadió H₂O (10 ml). Posteriormente se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (10 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 1.1 g) usando cromatografía ultrarrápida (4 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 30 ml, R_f = 0.13). Sólido cristalino incoloro, p.f. 78°C, rendimiento 950 mg (88%).

10 **Ejemplo 5: 1-(Ciclohexilmetil)-6'-metoxi -6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]] (ruta alternativa)**



20

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 2 (90 mg, 0.37 mmoles) en CH₃CN (8 ml), se mezcló con bromuro de ciclohexilmetilo (80 mg, 0.45 mmoles) y K₂CO₃ (300 mg) y se calentó

25

durante 24 h a reflujo. Para la purificación se eliminó K_2CO_3 mediante una frita y se transfirió la solución a un embudo de decantación. Tras la adición de solución saturada de NaCl (10 ml) se extrajo tres veces con Et_2O (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 162 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1.5 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 10 ml, $R_f = 0.45$).

Sólido cristalino incoloro, p.f. $77^\circ C$, rendimiento 118 mg (95%).

$C_{19}H_{29}NO_2S$ (335.5)

HPLC:Método 1: 98.5%, $R_t = 19.1$ min.

10

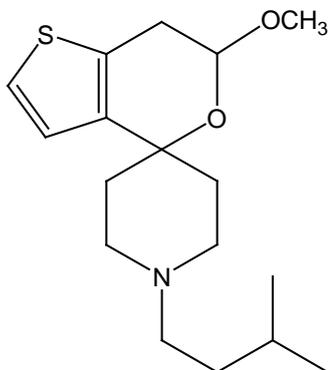
Método 2:

EM (EI): $m/z = 335 [M^+]$, $304 [M^+ - OCH_3]$, $252 [M^+ - cHex]$.

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3102 (C-H), 2914 (C-H), 1058 (C-O), 748 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.82 - 0.87 (m, 2 H, cHex-H), 1.12 - 1.20 (m, 2 H, cHex-H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H, cHex-H), 1.56 - 1.86 (m, 9 H ($N(CH_2CH_2)_2$) (cHex-H), 2.05 (td, $J = 13.2/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H, N- CH_2 -cHex), 2.27 (td, $J = 12.1/3.3$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.34 (td, $J = 12.5/2.3$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.64 - 2.70 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.78 (dd, $J = 16.0/7.1$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 2.92 (dd, $J = 15.6/3.1$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.51 (s, 3 H, Th- CH_2CHOCH_3), 4.81 (dd, $J = 7.4/3.1$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 6.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 4-H-Th), 7.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H-Th).

Ejemplo 6: 6'-Metoxi-1-(3-metilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano] (ruta alternativa)

5

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 2 (58 mg, 0.24 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), se mezcló
 10 con isovaleraldehído (22 mg, 0.25 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (80 mg, 0.38 mmoles) y se
 agitó durante 2 h a TA. Tras la finalización de la reacción se añadió una solución
 saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (5 ml). Se reunieron las
 fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a
 15 vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 100 mg) usando cromatografía ultrarrápida
 (1 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 5 ml, R_f = 0.13).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 38°C, rendimiento 61.5 mg (82.5%).

C₁₇H₂₇NO₂S (309.5)

HPLC:Método 1: 98.3%, R_t = 18.1 min.

Método 2:

20 EM (EI):m/z = 309 [M⁺], 278 [M⁺ -OCH₃], 252 [M⁺ -C₄H₉].

IR (película):ν (cm⁻¹) = 3098 (C-H), 2949 (C-H), 1058 (C-O), 745 (C-H).

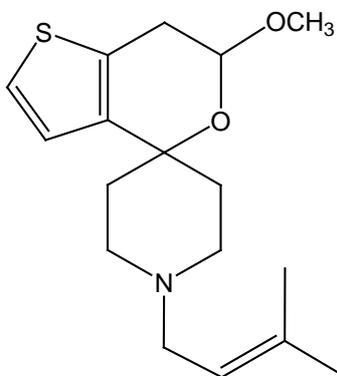
¹H-RMN (CDCl₃):

25 δ (ppm) = 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, N-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.36 - 1.41 (m, 1
 H, N-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.51 - 1.58 (m, 2 H, N-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.78 (dd, J =
 13.7/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.84 (td, J = 12.6/4.3 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.92 (dd, J
 = 14.2/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.05 (td, J = 13.2/4.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.27 -

2.42 (m, 4 H (N-CH₂CH₂CH(CH₃)₂) (N(CH₂CH₂)₂)), 2.74 - 2.81 (m, 3 H (N(CH₂CH₂)₂) (Th-CH₂CHOCH₃), 2.91 (dd, J = 15.6/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 3.51 (s, 3 H, Th-CH₂CH(OCH₃)), 4.82 (dd, J = 7.1/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 6.74 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4-*H*-Th), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5-*H*-Th).

5

Ejemplo 7: 6'-Metoxi-1-(3-metilbut-2-enil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]



10

15

Procedimiento experimental

20

Se disolvió el ejemplo 2 (59 mg, 0.24 mmoles) en CH₃CN (5 ml), se mezcló con 1-bromo-3-metil-2-buteno (45 mg, 0.3 mmoles) y K₂CO₃ (200 mg) y se calentó durante 24 h a reflujo. Para la purificación se eliminó K₂CO₃ mediante una frita. Tras la adición de solución saturada de NaCl (5 ml), se extrajó tres veces con Et₂O (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 100 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 5 ml, R_f = 0.15).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 40°C, rendimiento: 16 mg (21%).

C₁₇H₂₅NO₂S (307.5)

25

HPLC:Método 1: 97.5%, R_t = 17.8 min.

Método 2:

EM (EI):m/z = 307 [M⁺], 276 [M⁺ -OCH₃], 239 [M⁺ -CH₂CH=C(CH₃)₂].

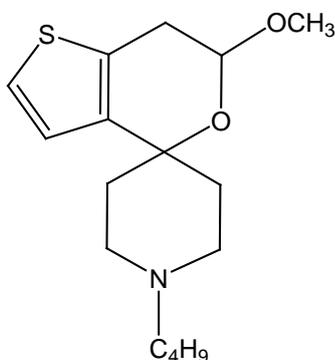
IR (película):v (cm⁻¹) = 3096 (C-H), 2813 (C-H), 1675 (C=C), 1058 (C-O), 744 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

5 δ (ppm) = 1.60 (s, 3 H, N-CH₂CH=C(CH₃)₂), 1.68 (s, 3 H, N-CH₂CH=C(CH₃)₂), 1.79 (dd, J = 13.7/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.84 (td, J = 12.5/4.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.91 (dd, J = 13.7/2.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.05 (td, J = 13.2/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.32 (td, J = 12.0/3.3 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.41 (td, J = 12.6/2.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.76 - 2.81 (m, 3 H (N(CH₂CH₂)₂) (Th-CH₂CHOCH₃),
10 2.90 - 2.97 (m, 3 H (Th-CH₂CHOCH₃) (N-CH₂CH=C(CH₃)₂)), 3.52 (s, 3 H, Th-CH₂CHOCH₃), 4.82 (dd, J = 7.1/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 5.25 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, N-CH₂CH=C(CH₃)₂), 6.73 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4-H-Th), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5-H-Th).

Ejemplo 8: 1-Butil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]

15



20

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 2 (90 mg, 0.37 mmoles) en CH₃CN (8 ml), se mezcló con bromuro de butilo (79 mg, 0.57 mmoles) y K₂CO₃ (300 mg) y se calentó durante 24 h a reflujo. Para la purificación se eliminó K₂CO₃ a través de una frita, y se transfirió la solución a un embudo de decantación. Tras la adición de una solución saturada de NaCl
25 (10 ml), se extrajo tres veces con Et₂O (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el

producto bruto (aprox. 110 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 10 ml, $R_f = 0.14$).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 47°C, rendimiento 70 mg (65%).

$C_{16}H_{25}NO_2S$ (295.4)

5 HPLC:Método 1: 97.4%, $R_t = 16.9$ min.

Método 2:

EM (EI): $m/z = 295 [M^+]$, $264 [M^+ - OCH_3]$, $252 [M^+ - C_3H_7]$.

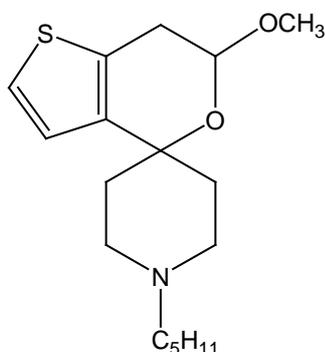
IR (película): ν (cm^{-1}) = 2926 (C-H); 2807 (N-C-H), 1060 (C-O), 719 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

10 δ (ppm) = 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, N- $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.36 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H, N- $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.54 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H, N- $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.85 (dd, $J = 13.7/2.6$ Hz, 1 H, N(CH_2CH_2) $_2$), 1.93 (td, $J = 14.2/4.4$ Hz, 1 H, N(CH_2CH_2) $_2$), 1.99 (dd, $J = 13.7/2.6$ Hz, 1 H, N(CH_2CH_2) $_2$), 2.14 (td, $J = 13.2/4.5$ Hz, 1 H, N(CH_2CH_2) $_2$), 2.37 - 2.45 (m, 3 H (N(CH_2CH_2) $_2$) ($CH_2CH_2CH_2CH_3$)), 2.49 (td, $J = 12.4/2.6$ Hz, 1 H, N(CH_2CH_2) $_2$), 2.80 - 2.89 (m, 3 H (N(CH_2CH_2) $_2$) (Th- CH_2CHOCH_3)), 2.99 (dd, $J = 15.6/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.57 (s, 3 H, Th- CH_2CHOCH_3), 4.88 (dd, $J = 7.8/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 6.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.08 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5- H -Th).

Ejemplo 9: 6'-Metoxi-1-pentil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]

20



25

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 2 (62 mg, 0.26 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml), se mezcló con valeraldehído (24 mg, 0.28 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (80 mg, 0.38 mmoles) y se agitó durante 2 h a TA. Tras la finalización de la reacción se añadió solución saturada de NaHCO_3 (5 ml) y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 100 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 5 ml, $R_f = 0.2$).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 43°C , rendimiento 69 mg (88%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$ (309.5)

10 HPLC:Método 1: 99.1%, $R_t = 18.4$ min.

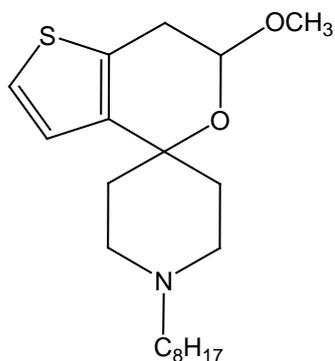
Método 2:

EM (EI): $m/z = 309$ [M^+], 278 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 252 [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$].

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3098 (C-H), 2926 (C-H), 1058 (C-O), 744 (C-H).

^1H -RMN (CDCl_3):

15 δ (ppm) = 0.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.23 - 1.28 (m, 4 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 - 1.52 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.78 (dd, $J = 13.7/2.7$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.84 (td, $J = 12.6/4.3$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.92 (dd, $J = 14.2/2.8$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.05 (td, $J = 13.2/4.4$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.28 - 2.35 (m, 3 H ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)), 2.39 (td, $J = 12.6/2.6$ Hz, 1 H, 20 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.73 - 2.81 (m, 3 H ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$) (Th- $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$)), 2.92 (dd, $J = 15.6/3.2$ Hz, 1 H, Th- $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3.51 (s, 3 H, Th- $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 4.82 (dd, $J = 7.4/3.1$ Hz, 1 H, Th- $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 6.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.03 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 5- H -Th).

Ejemplo 10: 6'-Metoxi-1-octil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]**Procedimiento experimental**

Se disolvió el ejemplo 2 (180 mg, 0.75 mmoles) en CH₃CN (20 ml), se mezcló con bromuro de octilo (174 mg, 0.9 mmoles) y K₂CO₃ (620 mg) y se calentó durante 24 h a reflujo. Para la purificación se separó K₂CO₃ a través de una frita y se transfirió la solución a un embudo de decantación. Tras la adición de solución saturada de NaCl (10 ml) se extrajo tres veces con Et₂O (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 237 mg) usando cromatografía ultrarrápida (2 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 10 ml, R_f = 0.37).

15

Sólido cristalino incoloro, p.f. 48°C, rendimiento 229 mg (87%).

C₂₀H₃₃NO₂S (351.1)

HPLC:Método 1: 99.1%, R_t = 21.8 min.

Método 2:

20 EM (EI):m/z = 351 [M⁺], 320 [M⁺ -OCH₃], 252 [M⁺ -C₇H₁₅].

IR (película):ν (cm⁻¹) = 3092 (C-H), 2918 (C-H), 1058 (C-O), 742 (C-H).

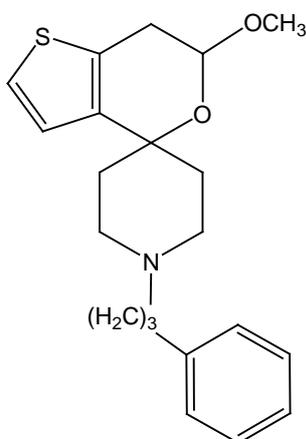
¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 0.81 (t, J = 6.0 Hz, 3 H, N-(CH₂)₇-CH₃), 1.12 (m, 10 H, N-CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃), 1.43 (m, 2H, N-CH₂CH₂C₆H₁₃), 1.78 (dd, J = 13.5/2.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.88 (td, J = 12.2/4.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.93 (dd, J = 13.5/2.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.05 (td, J = 13.2/4.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.25 - 2.45 (m, 4 H

25

(N(CH₂CH₂)₂) (N-CH₂(CH₂)₆CH₃), 2.77 (dd, J = 15.3/7.2 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 2.75 - 2.80 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.94 (dd, J = 15.3/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 3.51 (s, 3 H, Th-CH₂CHOCH₃), 4.82 (dd, J = 7.2/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂-CHOCH₃), 6.73 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 4-H-Th), 7.02 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 5-H-Th).

5 **Ejemplo 11: 3'-Metoxi-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]**



10

Procedimiento experimental

15 Se disolvió el ejemplo 2 (120 mg, 0.5 mmoles) en CH₃CN (15 ml), se mezcló con 3-bromuro de fenilpropilo (120 mg, 0.6 mmoles) y K₂CO₃ (414 mg) y se calentó durante 24 h a reflujo. Para la purificación se eliminó K₂CO₃ mediante una frita y se transfirió la solución a un embudo de decantación. Tras la adición de solución saturada de NaCl (10 ml) se extrajo tres veces con Et₂O. Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida (2 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 10 ml, R_f = 0.2).

20

Sólido incoloro, p.f. 59°C, rendimiento 68 mg (38%).

C₂₁H₂₇NO₂S (357.5)

25

HPLC:Método 1:%, R_t = min.

Método 2:

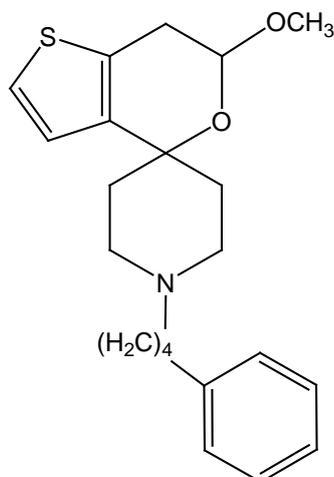
EM (EI): m/z = 357 [M^+], 326 [$M^+ - OCH_3$], 252 [$M^+ - (CH_2)_2-Ph$].

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3097 (C-H), 2913 (C-H), 1062 (C-O), 692 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.75 - 1.89 (m, 4 H ($N(CH_2CH_2)_2$) ($N-CH_2CH_2CH_2-Ph$)), 1.92 (dd,
 5 $J = 13.8/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.04 (td, $J = 13.8/4.2$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.26 -
 2.46 (m, 4 H ($N(CH_2CH_2)_2$) ($N-CH_2CH_2CH_2-Ph$)), 2.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, $N-$
 $CH_2CH_2CH_2-Ph$), 2.71 - 2.79 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.77 (dd, $J = 15.6/7.2$ Hz, 1 H, Th-
 CH_2CHOCH_3), 2.92 (dd, $J = 15.6/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.50 (s, 3 H, Th-
 CH_2CHOCH_3), 4.81 (dd, $J = 7.2/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 6.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H,
 10 4- H -Th), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.10 - 7.25 (m, 5 H, Ph- H).

Ejemplo 12: 3'-Metoxi-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]



15

20

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 2 (89 mg, 0.36 mmoles) en CH_3CN (10 ml), se mezcló
 con cloruro de 4-fenilbutilo (76 mg, 0.45 mmoles) y K_2CO_3 (310 mg) y se calentó durante 24 h a
 reflujo. Para la purificación se eliminó K_2CO_3 mediante una frita y se transfirió la
 solución a un embudo de decantación. Tras la adición de solución saturada de $NaCl$ (10
 25 ml) se extrajo tres veces con Et_2O . Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre
 Na_2SO_4 , luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto

(aprox. 195 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1.5 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 5 ml, $R_f = 0.13$).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 75°C, rendimiento 46 mg (34%).

$C_{22}H_{29}NO_2S$ (371.5)

5 HPLC:Método 1:%, $R_t = \text{min.}$

Método 2:

EM (EI): $m/z = 371 [M^+]$, $340 [M^+ - OCH_3]$, $252 [M^+ - (CH_2)_3Ph]$.

IR (película): $\nu (cm^{-1}) = 3096 (C-H)$, $2922 (C-H)$, $1059 (C-O)$, $745 (C-H)$.

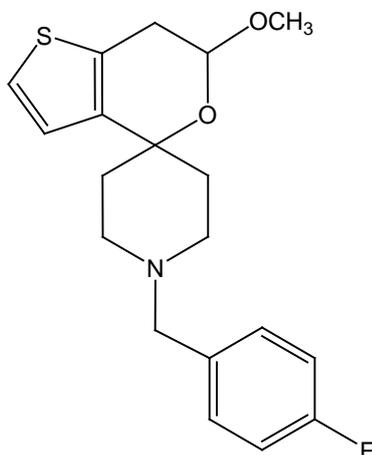
1H -RMN ($CDCl_3$):

10 δ (ppm) = 1.49 - 1.63 (m, 4 H, $N-CH_2CH_2CH_2CH_2-Ph$), 1.78 (dd, $J = 13.7/2.7$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.85 (td, $J = 12.4/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.91 (dd, $J = 13.7/2.7$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.04 (td, $J = 13.3/4.3$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.26 - 2.45 (m, 4 H ($N(CH_2CH_2)_2$) ($N-CH_2CH_2CH_2CH_2-Ph$)), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, $N-CH_2(CH_2)_3-Ph$), 2.69 - 2.81 (m, 3 H ($N(CH_2CH_2)_2$) ($Th-CH_2CHOCH_3$)), 2.92 (dd, $J = 15.6/3.3$ Hz, 1 H, $Th-CH_2CHOCH_3$), 3.51 (s, 3 H, $Th-CH_2CHOCH_3$), 4.81 (dd, $J = 7.2/3.3$ Hz, 1 H, $Th-CH_2CHOCH_3$), 6.72 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.10 - 7.23 (m, 5 H, Ph- H).

15

Ejemplo 13: 1-(4-Fluorobencil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-

tieno[3,2-c]pirano]



Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 2 (129 mg, 0.5 mmoles) en CH₃CN (20 ml), se mezcló con cloruro de 4-fluorobencilo (87 mg, 0.6 mmoles) y K₂CO₃ (414 mg) y se calentó durante 24 h a reflujo. Para la purificación se eliminó K₂CO₃ mediante una frita y se transfirió la solución a un embudo de decantación. Tras la adición de solución saturada de NaCl (10 ml) se extrajo tres veces con Et₂O. Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida (2 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 10 ml, R_f = 0.32).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 83°C, rendimiento 83 mg (48%).

C₁₉H₂₂FNO₂S (347.4)

HPLC:Método 1: 98.8%, R_t = 18.6 min.

Método 2:

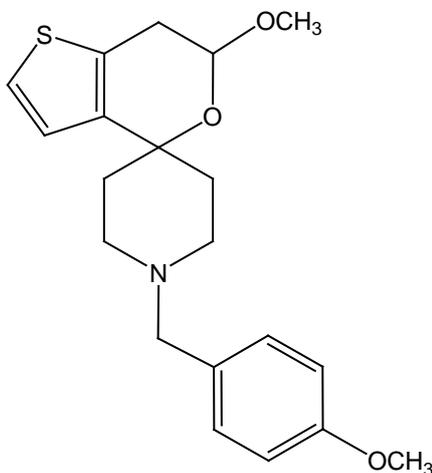
EM (EI):m/z = 347 [M⁺], 316 [M⁺ -OCH₃], 238 [M⁺ -CH₂Ph-_pF].

IR (película):ν (cm⁻¹) = 3099 (C-H), 2812 (C-H), 1057 (C-O), 746 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.76 (dd, J = 13.6/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.83 (td, J = 12.2/4.0 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.89 (dd, J = 13.6/2.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.05 (td, J = 13.2/4.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.35 (td, J = 12.6/3.3 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.43 (td, J = 12.6/2.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.62 - 2.72 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.79 (dd, J = 15.6/7.2 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 2.92 (dd, J = 15.6/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 3.44 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, N-CH₂Ph_(4-F)), 3.47 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, N-CH₂Ph_(4-F)), 3.49 (s, 3 H, OCH₃), 4.80 (dd, J = 7.2/3.3 Hz, 1 H, Th-CH₂CHOCH₃), 6.72 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4-H-Th), 6.91 - 6.98 (m, 2 H, _(4-F)Ph-H), 7.02 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5-H-Th), 7.23 - 7.29 (m, 2 H, _(4-F)Ph-H).

Ejemplo 14: 6'-Metoxi-1-(4-metoxibencil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]



5

10

Procedimiento experimental

15

Se disolvió el ejemplo 2 (70 mg, 0.29 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml), se mezcló con anisaldehído (45 mg, 0.33 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (75 mg, 0.35 mmoles) y se agitó durante 4 h a TA. Tras la finalización de la reacción se añadió una solución de NaHCO_3 (5 ml) y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 136 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 5 ml, $R_f = 0.16$).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 91°C , rendimiento 94 mg (91%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ (359.5)

20

HPLC:Método 1: 96.8%, $R_t = 18.6$ min.

Método 2:

EM (EI): $m/z = 359$ [M^+], 297 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ (2x)], 238 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph-pOCH}_3$].

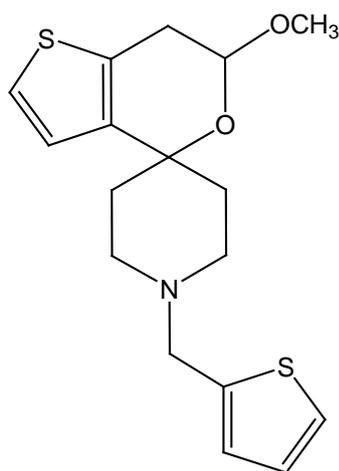
IR (película): ν (cm^{-1}) = 3096 (C-H), 2926 (C-H), 1060 (C-O), 719 (C-H).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3):

δ (ppm) = 1.75 (dd, $J = 13.7/2.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.83 (td, $J = 12.5/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.88 (dd, $J = 13.7/2.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.03 (td, $J = 13.2/4.2$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.34 (td, $J = 12.0/3.1$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.43 (td, $J = 12.5/2.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.65 - 2.75 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.77 (dd, $J = 15.6/7.1$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 2.92 (dd, $J = 15.6/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.43 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, N- $CH_2Ph_{(4-OMe)}$), 3.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, N- $CH_2Ph_{(4-OMe)}$), 3.49 (s, 3 H, Th- CH_2CHOCH_3), 3.74 (s, 3 H, Ph- OCH_3), 4.80 (dd, $J = 7.1/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHOCH_3), 6.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, $(4-OMe)Ph-H$), 7.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, $(4-OMe)Ph-H$).

10 **Ejemplo 15: 6'-Metoxi-1-(tien-2-ilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-**

c]piranol



15

Procedimiento experimental

20 Se disolvió el ejemplo 2 (58 mg, 0.24 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml), se mezcló con tiofeno-2-carbaldehído (31 mg, 0.28 mmoles) y $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.38 mmoles) y se agitó durante 2 h a TA. Tras la finalización de la reacción se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se filtraron y se eliminó el solvente a

25 vacío. Se purificó el producto bruto (aprox. 100 mg) usando cromatografía ultrarrápida (1 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 5 ml, $R_f = 0.34$).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 73°C, rendimiento 69 mg (82%).

$C_{17}H_{21}NO_2S_2$ (335.5)

HPLC:Método 1: 98.3%, $R_t = 17.5$ min.

Método 2:

EM (EI): $m/z = 335 [M^+]$, $304 [M^+ - OCH_3]$, $238 [M^+ - CH_2Th]$, $97 [{}^+CH_2Th]$.

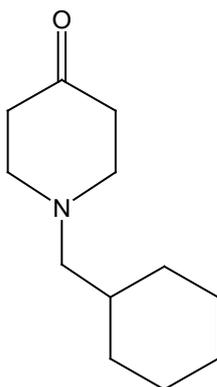
5 IR (película): ν (cm^{-1}) = 3100 (C-H), 2809 (C-H), 1058 (C-O), 749 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.77 (dd, $J = 13.6/2.7$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.84 (td, $J = 12.2/4.3$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.91 (dd, $J = 14.0/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.05 (td, $J = 13.2/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.42 (td, $J = 11.8/3.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.51 (td, $J = 12.6/2.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.73 - 2.81 (m, 3 H ($N(CH_2CH_2)_2$)) ($Th_a-CH_2CHOCH_3$), 2.91 (dd, $J = 15.6/3.1$ Hz, 1 H, $Th_a-CH_2CHOCH_3$), 3.48 (s, 3 H, $Th_a-CH_2CHOCH_3$), 3.72 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, $N-CH_2-Th_b$) 3.76 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, $N-CH_2-Th_b$), 4.81 (dd, $J = 7.8/3.1$ Hz, 1 H, $Th_a-CH_2CHOCH_3$), 6.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 4- $H-Th_a$), 6.88 (m, 2 H (3- $H-Th_b$) (4- $H-Th_b$)), 7.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 5- $H-Th_a$), 7.17 (dd, $J = 4.7/1.6$ Hz, 1 H, 5- $H-Th_b$).

10
15

Ejemplo I: 1-(Ciclohexilmetil)piperidin-4-ona



Procedimiento experimental

Se disolvió clorhidrato de piperidin-4-ona monohidratado (0.7 g, 4.55 mmoles) en $CH_3CN:H_2O$ 1:1 (15 ml), se mezcló con bromuro de ciclohexilmetilo (0.96 mg, 5.47 mmoles) y K_2CO_3 (3.8 g) y se calentó durante 34 h a reflujo. Para la

25

purificación se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (10 ml) y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . Tras la filtración se eliminó el solvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía (3 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 15 ml, $R_f = 0.40$).

5 Aceite incoloro, rendimiento 656 mg (74%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$ (195.1)

EM (EI): $m/z = 195$ [M^+], 112 [$\text{M}^+ - \text{cHex}$].

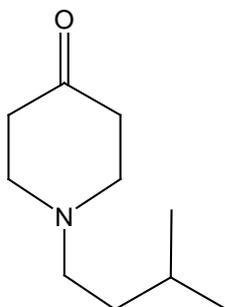
IR (película): ν (cm^{-1}) = 2919 (C-H), 1718 (C=O), 758 (C-H).

^1H -RMN (CDCl_3):

10 δ (ppm) = 0.78 - 0.88 (m, 2 H, cHex-H), 1.05 - 1.25 (m, 3 H, cHex-H), 1.38 - 1.43 (m, 1 H, cHex-H), 1.58 - 1.69 (m, 3 H, cHex-H), 1.61 - 1.68 (m, 2 H, cHex-H), 2.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H, N- CH_2 -cHex), 2.38 (t, $J = 4.5$ Hz, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.63 (t, $J = 4.5$ Hz, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$).

Ejemplo J: 1-(3-Metilbutil)piperidin-4-ona

15



20

Procedimiento experimental

Se disolvió clorhidrato de piperidin-4-ona monohidratado (1.5 g, 9.76 mmoles) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (50 ml), se mezcló con 1-bromo-3-metilbutano (1.77 g, 11.7 mmoles) y K_2CO_3 (8.1 g) y se calentó 18 h a reflujo. Para la purificación se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (10 ml) y se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 . Tras la filtración se eliminó el solvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (3 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 30 ml, $R_f = 0.34$).

25

Aceite incoloro, rendimiento 1.21 g (73%).

$C_{10}H_{19}NO$ (169.3)

EM (EI): $m/z = 169 [M^+]$, $112 [M^+ - CH_2CH(CH_3)_2]$.

IR (película): ν (cm^{-1}) = 2953 (C-H), 1718 (C=O), 756 (C-H).

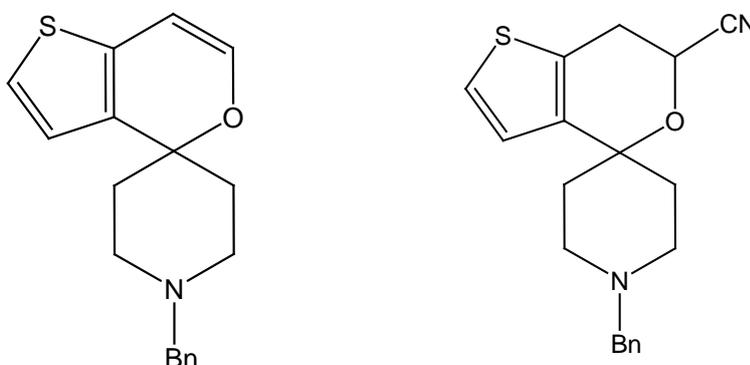
5 1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 6 H, $N-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 1.38 - 1.44 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 1.59 - 1.68 (m, 2 H, $N-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2.45 - 2.52 (m, 6 H ($N(CH_2CH_2)_2$) ($N-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)), 2.86 (t, $J = 4.5$ Hz, 4 H, $N(CH_2CH_2)_2$).

10 **Ejemplo 16: 1-Bencilspiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]**

Ejemplo 17: 1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-carbonitrilo

15



Procedimiento experimental

20

Se disolvió el ejemplo 3 (329 mg, 1 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se enfrió hasta $-20^\circ C$ bajo N_2 . Luego se añadieron TMS-CN (1 ml, 8 mmoles) y $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.2 ml, 1.6 mmoles) consecutivamente a través de un diafragma y se agitó durante 30 min. a $-20^\circ C$, y posteriormente durante 1 h a $0^\circ C$ en un baño de hielo. Para la purificación se añadieron MeOH (3 ml) y NaOH 2 M (3 ml) ($pH > 9$) y luego se extrajo tres veces con

25 CH_2Cl_2 (5 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se

filtraron y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida (2 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 5 ml, R_f (**11**) = 0.42, R_f (**10**) = 0.34).

Ejemplo 16: Aceite incoloro, rendimiento 116 mg (38%).

5

$C_{18}H_{19}NOS$ (297.4)

HPLC:Método 1: 97.0%, R_t = 18.8 min.

Método 2:

EM (EI): m/z = 297 [M^+], 206 [$M^+ -CH_2Ph$], 91 [$^+CH_2Ph$].

10

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3024 (C-H), 2922 (C-H), 1598 (C=C), 1046 (C-O), 696 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

15

δ (ppm) = 1.84 (td, J = 13.4/4.6 Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.16 (dd, J = 14.3/2.1 Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.37 (td, J = 12.5/2.4 Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.68 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.50 (s, 2 H, $N-CH_2-Ph$), 5.71 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, Th- $CH=CH$), 6.38 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, Th- $CH=CH$), 6.71 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4- H -Th), 6.97 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.19 - 7.31 (m, 5 H, Ph- H).

Ejemplo 17: Sólido cristalino incoloro, p.f. 123°C, rendimiento 178 mg (55%).

20

$C_{19}H_{20}N_2OS$ (324.4)

HPLC:Método 1: 98.7%, R_t = 18.4 min.

Método 2:

EM (EI): m/z = 324 [M^+], 298 [$M^+ -CN$], 233 [$M^+ -CH_2PH$], 91 [$^+CH_2Ph$].

IR (película): ν (cm^{-1}) = 3090 (C-H), 2824 (C-H), 2243 (C \equiv N), 1067 (C-O), 696 (C-H).

25

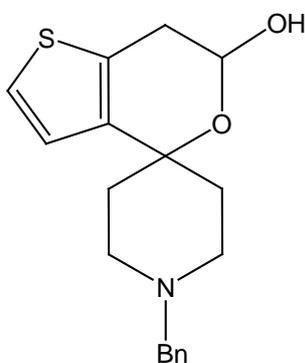
1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.77 (dd, $J = 13.8/2.7$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.80 - 1.89 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.03 (td, $J = 13.2/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.33 (td, $J = 11.8/3.1$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.43 (td, $J = 12.6/2.7$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.64 - 2.75 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.04 (dd, $J = 15.6/3.9$ Hz, 1 H, Th- CH_2CH), 3.16 (dd, $J = 15.6/9.0$ Hz, 1 H, Th- CH_2CH), 3.48 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, N- CH_2 -Ph), 3.53 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, N- CH_2 -Ph), 4.65 (dd, $J = 9.0/3.3$ Hz, 1 H, Th- CH_2CH), 6.75 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.19 - 7.31 (m, 5 H, Ph- H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 30.2 (1 C, $N(CH_2CH_2)_2$), 35.6 (1 C, $N(CH_2CH_2)_2$), 37.8 (1 C, Th- CH_2CH), 49.0 (2 C, $N(CH_2CH_2)_2$), 58.6 (1 C, Th- CH_2CH), 63.6 (1 C, N- CH_2 -Ph), 76.4 (1 C, Th- $C-O$), 118.6 (1 C, CN), 124.2 (1 C, Th- CH), 124.4 (1 C, Th- CH), 127.3 (1 C, Ph- CH), 128.5 (2 C, Ph- CH), 128.8 (1 C, Ph- C), 129.5 (2 C, Ph- CH), 138.7 (1 C, Th- C), 140.5 (1 C, Th- C).

Ejemplo 20: 1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-ol



Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 3 (330 mg, 1.0 mmoles) en CH_3CN (7 ml), se mezcló con HCl 2M (3 ml) y se calentó durante 1 h a reflujo. Después de esto se alcalinizó con NaOH 2 M ($pH > 9$) y se extrajo con Et_2O . Para una mejor separación de las fases, se añadieron unos pocos ml de una solución saturada de NaCl. Se reunieron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 . Luego se filtró y se eliminó el solvente a vacío. Se consiguió la purificación del producto bruto mediante la recristalización en Et_2O .

Sólido incoloro, p.f. 184°C, rendimiento: 163 g (68%).

$C_{18}H_{21}NO_2S$ (315.4)

EM (EI):m/z =

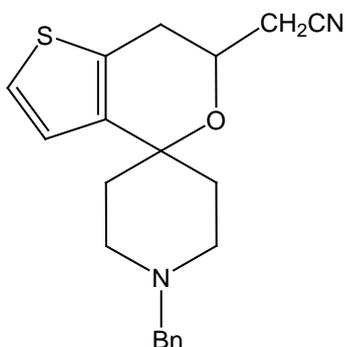
IR (película): ν (cm^{-1}) = 3100 (C-H), 1038 (C-O), 693 (C-H).

5 1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.76 (dd, $J = 13.6/2.3$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.80 - 1.89 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.04 (td, $J = 13.2/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.37 (td, $J = 11.7/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.43 (td, $J = 11.7/2.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.62 - 2.72 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.74 (dd, $J = 15.5/7.3$ Hz, Th- CH_2CH), 2.91 (s, 1 H, OH), 3.00 (dd, $J = 15.5/3.1$ Hz, 1 H, Th- CH_2CH), 3.48 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, N- CH_2Ph), 3.51 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, N- CH_2Ph), 5.25 (dd, $J = 7.3/3.1$ Hz, 1 H, Th- CH_2CH), 6.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.16 - 7.29 (m, 5 H, Ph- H).

Ejemplo 18: {1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il}acetonitrilo

15



20

Procedimiento experimental

Se disolvió el ejemplo 20 (91 mg, 0.29 mmoles) en THF (5 ml), se mezcló con cianometiltrifenil-fosforano (126 mg, 0.42 mmoles) y Cs_2CO_3 (100 mg, 0.3 mmoles) y se calentó durante 3.5 h a reflujo. Posteriormente se añadió H_2O (10 ml) y se extrajo unas pocas veces con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre 25 Na_2SO_4 y luego se filtraron. Tras la eliminación del solvente a vacío se purificó el

producto bruto usando cromatografía ultrarrápida (1.5 cm, ciclohexano:acetato de etilo 7:3, 10 ml, $R_f = 0.23$).

Sólido cristalino incoloro, p.f. 133°C, rendimiento 92 mg (94%).

$C_{20}H_{22}N_2OS$ (338.5)

5 HPLC:Método 1: 98.4%, $R_t = 18.3$ min.

Método 2:

EM (EI): $m/z = 338 [M^+]$, 298 [$M^+ - CH_2CN$], 247 [$M^+ - CH_2Ph$].

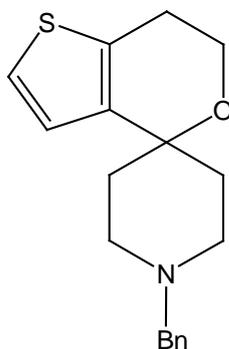
IR (película): ν (cm^{-1}) = 3029 (C-H), 2923 (C-H), 2251 ($C\equiv N$), 1061 (C-O), 697 (C-H).

10 1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.62 (dd, $J = 13.5/2.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.79 (td, $J = 12.6/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.91 (dd, $J = 14.3/2.7$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.06 (td, $J = 13.1/4.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.38 - 2.46 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.62 - 2.70 (m, 5H (Th- CH_2CHCH_2CN) ($N(CH_2CH_2)_2$)), 2.80 (dd, $J = 15.6/3.1$ Hz, 1 H, Th- CH_2CHCH_2CN),
 15 3.50 (s, 2 H, $N-CH_2Ph$), 3.98 - 4.06 (m, 1 H, Th- CH_2CHCH_2CN), 6.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 4- H -Th), 7.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 5- H -Th), 7.18 - 7.32 (m, 5 H, Ph- H).

Ejemplo 19: 1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]

20



Procedimiento experimental

25 Se disolvió el ejemplo 16 (60 mg, 0.2 mmoles) insaturado en un matraz resistente a la presión especial en MeOH (8 ml) y se mezcló con Pd/C (15 mg, 20%

(m/m)). Se agitó la solución durante 24 h a una presión de 4.5 bar de H₂ en un aparato de hidrogenación. Tras la finalización de la reacción se eliminó por filtración el Pd/C y se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida (0.7 cm, ciclohexano:acetato de etilo 9:1, 5 ml, R_f = 0.20).

5 Aceite incoloro, rendimiento 53.8 mg (90%).

C₁₈H₂₁NOS (299.4)

HPLC:Método 1: 97.2%, R_t = 18.3 min.

Método 2:

EM (EI):m/z = 299 [M⁺], 208 [M⁺ -CH₂PH], 91 [⁺CH₂Ph].

10 IR (película):ν (cm⁻¹) = 3026 (C-H), 2922 (C-H), 1073 (C-O), 697 (C-H).

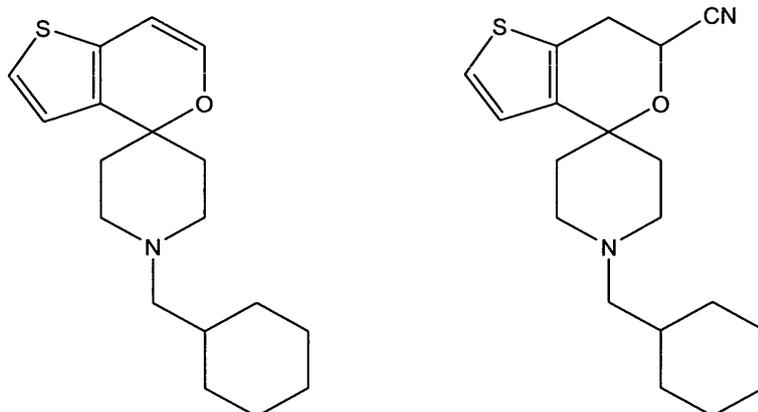
¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.77 (dd, J = 14.4/2.3 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.91 (td, J = 13.4/4.5 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.33 (td, J = 12.6/2.5 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.64 - 2.67 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.75 (t, J = 5.4 Hz, 2 H, Th-CH₂CH₂), 3.49 (s, 2 H, N-CH₂Ph),
 15 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2 H, Th-CH₂CH₂), 6.74 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 4-H-Th), 6.98 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 5-H-Th), 7.19 - 7.30 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 21: 1-(Ciclohexilmetil)espiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piranol y

Ejemplo 22: 1-(Ciclohexilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carbonitrilo

20



25

Ejemplo 5 (330 mg, 0.98 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se enfrió bajo N₂ a -2°C. Después de eso TMS-CN (1 mL, 7.8 mmoles) y BF₃ • Et₂O (175

μL , 1.4 mmoles) fueron a\u00f1adidos uno despu\u00e9s de otro a trav\u00e9s de un septo y la mezcla se agit\u00f3 durante 30 minutos a -2°C . Para la purificaci\u00f3n 2 M NaOH (3 mL) fueron a\u00f1adidos ($\text{pH} > 9$) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases org\u00e1nicas fueron agrupadas y secadas sobre Na_2SO_4 . Luego se filtr\u00f3 y el solvente se removió al vac\u00edo. Ambos

 5 productos se separaron uno de otro usando cromatograf\u00eda por vaporizaci\u00f3n (3 cm, cHex:EA 8:2, 10 mL, R_f (**EJ 21**) = 0.56, R_f (**EJ 22**) = 0.30).

EJ 21: S\u00f3lido Incoloro, PF 75°C , Rendimiento 91 mg (30 %).

HPLC: 96.7 %, t_R = 19.8 min.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NOS}$ (303.5)

10 MS (EI): m/z = 303 [M^+], 220 [$\text{M}^+ - \text{cHex}$].

IR (Pel\u00edcula): ν (cm^{-1}) = 3043 (C-H), 2926 (C-H), 1592 (C=C), 1047 (C-O), 714 (C-H).

^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm) = 0.84 -0.95 (m, 2 H, cHex-H), 1.13 -1.30 (m, 3 H, cHex-H), 1.45 -

 15 1.55 (m, 1 H, $\text{NCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2)_5$), 1.63 -1.74 (m, 3 H, cHex-H), 1.75 -1.84 (m, 2 H, cHex-

 H), 1.89 (td, J = 13.6/4.5 Hz, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{H}_2)$), 2.17 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{-cHex}$),

 2.19 (dd, J = 14.4/2.8 Hz, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{H}_2)$), 2.31 (td, J = 12.8/2.8 Hz, 2 H,

 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.66 -2.72 (m, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 5.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H, $\text{ThCH}=\text{CH}$)₁

 6.44 (d, J = 6.4 Hz, 1 H, $\text{ThCH}=\text{CH}$), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H -Th), 7.03 (d, J = 5.2

 20 Hz, 1 H, 2'-H-Th).

EJ 22: S\u00f3lido Incoloro, PF 111°C , Rendimiento 139 mg (43 %).

HPLC: 95.9 %, temperatura ambiente = 19.8 min

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$ (330.5)

MS (EI): m/z = 330 [M^+], 247 [$\text{M}^+ - \text{cHex}$].

25 IR (Pel\u00edcula): ν (cm^{-1}) = 2920 (C-H), 1072 (C-O), 647 (C-H).

No es posible detectar ninguna banda durante CN.

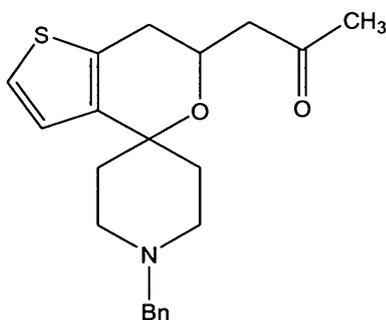
^1H -RMN (CDCl_3): δ (ppm) = 0.84 -0.95 (m, 2 H, cHex-H), 1.13 -1.29 (m, 3 H,

 cHex-H), 1.45 -1.55 (m, 1 H, $\text{NCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2)_5$), 1.64 -1.74 (m, 3 H, cHex-H), 1.75 -1.82

(m, 2 H₁ cHex-H). 1.83 -1.94 (m, 3 H, N(CH₂CH₂H₂)). 2.08 (td, J = 13.6/4.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.18 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, NCH₂-cHex), 2.28 (td, J = 11.6/3.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)₂), 2.33 (td, J = 11.6/3.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)₂), 2.65 -2.74 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂), 3.09 (dd, J = 15.6/4.0 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.21 (dd, J = 15.6/8.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 4.70 (dd, J = 8.8/4.0 Hz, 1 H, ThCH₂CH)₁ 6.81 (d, J = 5.2 Hz₁ 1 H₁ 3'-H-Th)₁ 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1 H₁ 2'-H-Th).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 26.0 (2 C₁ cHex-C), 26.6 (1 C₁ cHex-C). 26.7 (1 C₁ cHex-C). 29.8 (1 C₁ ThCH₂CH)₁ 31.9 (2 C₁ cHex-C). 35.1 (1 C₁ N(CH₂CH₂H₂), 37.3 (1 C₁ N(CH₂CH₂H₂), 49.0 (1 C, N(CH₂CH₂H₂), 49.1 (1 C₁ N(CH₂CH₂H₂), 58.0 (1 C, ThCH₂CH), 65.7 (1 C, NCH₂cHex), 76.1 (1 C, ThCO), 118.2 (1 C, CN), 123.7 (1 C, 2'-C-Th), 124.0 (1 C, 3'-C-Th), 128.3 (1 C₁ 7a'-C-Th). 140.3 (1 C, 3a'-C-Th).

Ejemplo 23: 1-(1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)acetona



15

Ejemplo 20 (60 mg, 0.19 mmoles) se disolvió en THF (4 mL), Acetilmetiltrifenil-fosforano (91 mg, 0.28 mmoles) y Cs₂CO₃ (67 mg, 0.20 mmoles) fue añadido y se calentó durante 12 h bajo reflujo. Después de eso H₂O (10 mL) fue añadido y extraído repetidamente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 7:3, 10 mL, R_f = 0.25).

25

Aceite Incoloro, Rendimiento 45 mg (67 %).

HPLC: 95.6 %, t_R = 18.7 min

C₂₁H₂₅NO₂S (355.5)

MS (EI): $m/z = 355 [M^+]$, $312 [M^+ - COCH_3]$, $264 [M^+ - CH_2Ph]$.

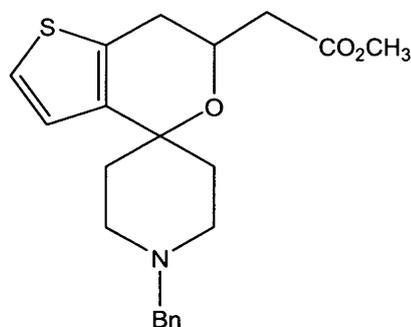
IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3029 (C-H), 2811 (C-H), 1714 (C=O), 698 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.58 (dd, $J = 14.2/5.2$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2U$ 1 -73 (td, $J =$
 5 12.9/4.4 Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.94 (dd, $J = 14.2/5.2$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.04 (td, J
 = 13.2/4.2 Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.17 (td, $J = 11.8/2.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.18 (s,
 3 H, CH_3), 2.30 (td, $J = 11.8/2.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.49 (dd, $J = 15.0/4.0$ Hz, 1 H,
 Th CH_2CHCH_2), 2.55 (dd, $J = 15.6/10.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CHCH_2), 2.58 -2.67 (m, 2 H,
 $N(CH_2CH_2)_2$), 2.70 (dd, $J = 15.6/3.1$ Hz, 1 H, Th CH_2CHCH_2) 2.82 (dd, $J = 15.0/8.5$ Hz,
 10 1 H, Th CH_2CHCH_2), 3.45 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H, NCH_2Ph), 3.48 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H,
 NCH_2Ph), 4.18 (m, 1 H, Th CH_2CHCH_2), 6.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 3'-H-Th), 6.99 (d, $J =$
 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.17 -7.24 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 24: Metil-2-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-
6'-il)-acetato

15



20

Ejemplo 20 (75 mg, 0.23 mmoles) se disolvió en THF (6 mL), metoxycarbonil-metiltrifenilfosforano (130 mg, 0.38 mmoles) y Cs_2CO_3 (83 mg, 0.25 mmoles) fue añadido y se calentó durante 6 h bajo reflujo. Después de eso una solución de NaCl (10 mL) fue añadida y fue extraída repetidamente con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na_2SO_4 . Después de remover el solvente al
 25 vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, cHex:EA 7:3, 30 mL, $R_f = 0.18$).

Sólido Incoloro, PF $65^\circ C$, Rendimiento 62 mg (70 %).

HPLC: 98.8 %, $t_R = 19.4$ min

$C_{21}H_{25}NO_3S$ (371.5)

MS (EI): $m/z = 371 [M^+]$, $298 [M^+ - CH_2CO_2CH_3]$, $280 [M^+ - CH_2Ph]$, $91 [M^+ - CH_2Ph]$.

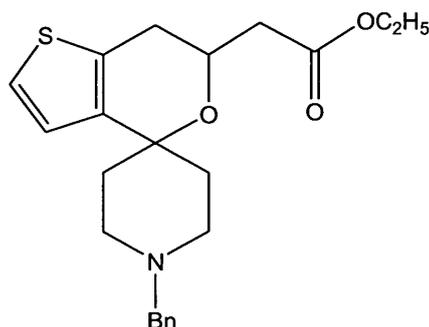
5 IR (Película): ν (cmV^1) = 3028 (C-H), 2922 (C-H), 1738 (C=O), 698 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.66 (dd, $J = 13.5/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 1.80 (td, $J = 13.0/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.02 (dd, $J = 13.5/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.10 (td, $J = 13.0/4.5$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.25 (td, $J = 11.2/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.38 (td, $J = 12.8/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.61 (dd, $J = 14.8/4.8$ Hz, 1 H, $ThCH_2CHCH_2$), 2.65 (dd, $J = 15.6/10.4$ Hz, 1 H, $ThCH_2CHCH_2$), 2.68 -2.73 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.70 (dd, $J = 14.8/8.8$ Hz, 1 H, $ThCH_2CHCH_2$), 2.79 (dd, $J = 15.6/3.2$ Hz, 1 H, $ThCH_2CHCH_2$), 3.51 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, NCH_2Ph), 3.54 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, NCH_2Ph), 3.72 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.21 -4.29 (m, 1 H, $ThCH_2CHCH_2$), 6.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.22 -7.32 (m, 5 H, Ph-H).

10
15

Ejemplo 25: Etil-2-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)acetato



Ejemplo 20 (60 mg, 0.19 mmoles) se disolvió en THF (3 mL), Etocarbonil-metilnitrifenilfosforane (129 mg, 0.42 mmoles) y KO^tBu (22 mg, 0.19 mmoles) fue añadido y se calentó durante 10.5 h bajo reflujo. Después de eso H_2O (10 mL) fue añadido y fue extraído repetidamente con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas fueron

25

agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 7:3, 10 mL, R_f = 0.18).

Aceite Incoloro, Rendimiento 34 mg (47 %).

5 HPLC: 97.7 %, t_R = 20.4 min

C₂₂H₂₇NO₃S (385.5)

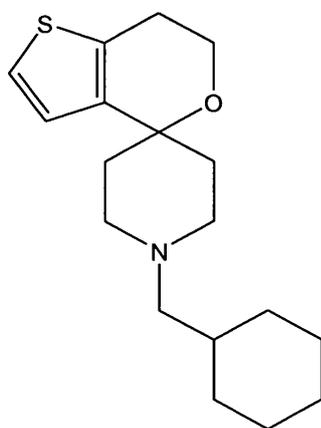
MS (EI): m/z = 385 [M⁺], 298 [M⁺ -CH₂CO₂C₂H₅], 294 [M⁺ -CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3024 (C-H), 2813 (C-H), 1732 (C=O), 698 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

10 δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 1.66 (dd, J = 13.5/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.81 (td, J = 13.8/4.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.03 (dd, J = 14.0/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.11 (td, J = 14.2/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.28 (td, J = 13.2/2.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.39 (td, J = 13.0/2.3 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.59 (dd, J = 15.2/4.8 Hz, 1 H, ThCH₂CHCH₂), 2.65 -2.77 (m, 4 H (N(CH₂CH₂)₂) (ThCH₂CHCH₂)),
 15 2.79 (dd, J = 15.6/3.2 Hz, 1 H, ThCH₂CHCH₂), 3.52 (s, 2 H, NCH₂Ph), 4.12 -4.24 (m, 1 H, ThCH₂CHCH₂), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO₂CH₂CH₃), 6.80 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.18 -7.25 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 26: 1-(Ciclohexilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piranol



El **compuesto 21** insaturado (60 mg, 0.2 mmoles) se disolvió en MeOH (8 mL) en un recipiente resistente a presión y Pd/C (15 mg, 10 % (m/m)) fue añadido. Bajo presión de H₂ de 4.5 bares la mezcla se agitó durante 6 h en un aparato de hidratación. Luego de concluir la reacción Pd/C fue filtrado y el solvente se removió al vacío. El
 5 producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (0.7 cm, cHex:EA 9:1, 5 mL, R_f = 0.2).

Sólido Incoloro, PF 77°C, 31 mg (64 %).

Análisis de elementos: calc: C 70.77 H 8.91 N 4.59; encontrado: C 70.85 H 8.94 N 4.59 HPLC: 96.6 %, t_R = 19.1 min

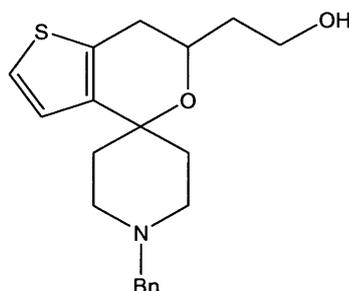
10 C₁₈H₂₇NOS (305.5)

MS (EI): m/z = 305 [M⁺], 222 [M⁺ -cHex]. IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3092 (C-H), 2925 (C-H), 1074 (C-O), 744 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

15 δ (ppm) = 0.83 -0.95 (m, 2 H, cHex-H), 1.13 -1.30 (m, 3 H, cHex-H), 1.45 -1.55 (m, 1 H, NCH₂-CH(CH₂)₅), 1.63 -1.74 (m, 3 H₁ cHex-H), 1.75 -1.83 (m, 2 H, cHex-H), 1.83 (dd, J = 14.4/2.8 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂H₂), 1.96 (td, J = 13.6/4.5 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.17 (d, J = 7.2 Hz, 2 H, NCH₂CHeX), 2.27 (td, J = 12.8/2.8 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.65 -2.71 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 2 H, ThCH₂CH₂), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2 H, ThCH₂CH₂), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H -Th), 7.06 (d, J = 5.2
 20 Hz, 1 H, 2'-H-TH).

Ejemplo 27: 2-(1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)etanol



Ejemplo 30 (véase abajo) (25 mg, 0.065 mmoles) se disolvió en THF (2 mL) bajo N₂ y se enfrió a -2°C. Después de la adición cuidadosa de una solución de

LiAlH₄ (1 M en THF, 140 μL, 0.13 mmoles) se agitó durante 30 minutos a -2°C. Posteriormente, el LiAlH₄ superfluo se destruyó al añadir una solución saturada de NaCl. Después de la extracción repetida con CH₂Cl₂ las fases orgánicas fueron agrupadas, secadas sobre Na₂SO₄ y filtradas. Después de remover el solvente al vacío el
 5 producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (0.8 cm, cHex:EA 2:8, 5 mL, R_f = 0.18). Resina ligeramente amarillenta, Rendimiento 18.3 mg (80 %).

HPLC: 98.0 %, t_R = 16.8 min

C₂₀H₂₅NO₂S (343.5)

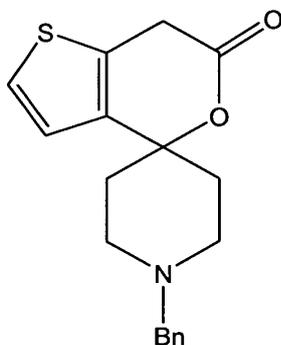
MS (EI): m/z = 343 [M⁺], 298 [M⁺ - (CH₂)₂OH], 252 [M⁺ - CH₂Ph].

10 IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3364 (O-H), 3028 (C-H), 2922 (C-H), 1056 (C-O), 697 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.70 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.87 (td, J = 14.4/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.90 -1.97 (m, 2 H, CH₂CH₂OH), 2.03 (dd, J = 14.4/2.8
 15 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.18 (td, J = 13.2/4.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.32 -2.42 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.47 (s, 1 H, OH), 2.71 -2.74 (m, 2 H, ThCH₂CH), 2.75 -2.83 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 3.59 (s, 2 H, NCH₂Ph), 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 3.96 -4.05 (m, 1 H, ThCH₂CH), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.24 -7.37 (m, 5 H, Ph-H).

20 **Ejemplo 28: 1-Bencilspiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-cipirano]-6'(7'H)-ona**



25

Ejemplo 20 (50 mg, 0.16 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) y N-óxido de N-Metilmorfolina (NMO) y N(iPr)₄RuO₄ (TPAP) se añadió bajo N₂. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente una solución saturada de NaCl (5 mL) fue añadida y extraída con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre NaSO₄ y se filtró posteriormente. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (0.7 cm, cHex:EA 1 :1 , 3 mL, R_f = 0.35). Sólido cristalino incoloro, PF 153°C, Rendimiento 33 mg (66 %).

HPLC: 99.6 %, t_R = 15.9 min

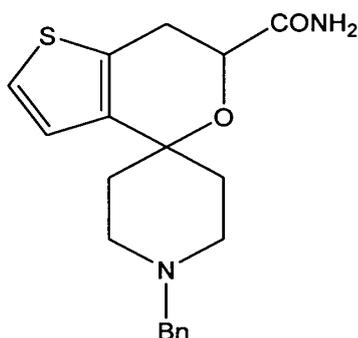
C₁₈H₁₉NO₂S (313.4)

MS (EI): m/z = 313 [M⁺], 222 [M⁺ -CH₂Ph]₁, 91 [⁺CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3097 (C-H), 2827 (C-H), 1722 (C=O), 696 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 1.88 -1.94 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.21 (td, J = 13.3/4.3 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.61 (td, J = 12.5/2.3 Hz, 2 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.78 - 2.82 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 3.60 (s, 2 H, NCH₂Ph), 3.83 (s, 2 H, ThCH₂), 6.88 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.22 -7.33 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 29: 1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carboxamida



20

Ejemplo 17 (98 mg, 0.31 mmoles) se disolvió en AcOH (3.5 mL) y se enfrió en hielo a 2°C. Después de eso TiCl₄ (170 μL, 1.55 mmoles) se añadió lentamente bajo agitación. Después de 15 minutos H₂O (66 μL, 3.6 mmoles) fue añadido y agitado más 2 h a temperatura ambiente. Para la purificación 2 M NaOH (20 mL) fue añadido y

25

fue extraído repetidamente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (2 cm, cHex:EA 1.5:8.5, 10 mL, R_f = 0.16).

Sólido Incoloro, PF 63-65°C, Rendimiento 60 mg (59 %).

5 HPLC: 95.9 %, t_R = 15.7 min

C₁₉H₂₂N₂O₂S (342.5)

MS (EI): m/z = 342 [M⁺], 298 [M⁺ -CONH₂], 251 [M⁺ -CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3470 (N-H), 2807 (C-H), 1684 (C=O), 1072 (C-O), 698 (C-H).

10 ¹H-RMN (CDCl₃):

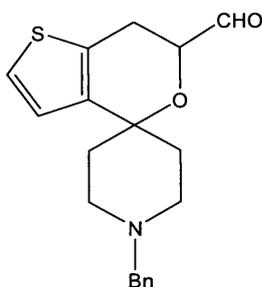
δ (ppm) = 1.75 (dd, J = 13.6/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 1.87 (td, j = 12.4/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 1.97 (dd, J = 14.5/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.18 (td, J = 13.2/4.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.28 (td, J = 12.2/2.9 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.39 (td, J = 11.8/2.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.73 -2.78 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.80 -2.86 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.82 (dd, J = 16.0/11.1 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.24 (dd, J = 16.0/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.57 (s, 2 H, NCH₂Ph), 4.27 (dd, J = 11.1/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 5.55 (s, 1 H, NH₂), 6.68 (s, 1 H, NH₂), 6.80 (d, 5.2 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.22 -7.34 (m, 5 H, Ph-H).

15

Ejemplo 30: 1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-

20

carbaldehído



25

Ejemplo 22 (100 mg, 0.3 mmoles) se disolvió en toluol (4 mL) y bajo N₂ se enfrió a -78°C. Después de la adición lentamente de una solución de hidruro de

diisobutilaluminio (1 M, 0.60 mL, 0.60 mmoles) la mezcla se agitó durante 45 minutos a -78°C y una solución saturada de NH₄Cl (5 mL) se añadió. Después de calentar a la temperatura ambiente 2 M NaOH (3 mL) fueron añadidos bajo fuerte agitación y Al(OH)₃ precipitado se separó por una frita. Después de eso se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) y las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración el solvente se removió al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 1 :1 , 10 mL, R_f = 0.21). Aceite viscoso incoloro, rendimiento 36 mg (37 %).

C₁₉H₂₁NO₂S (327.4)

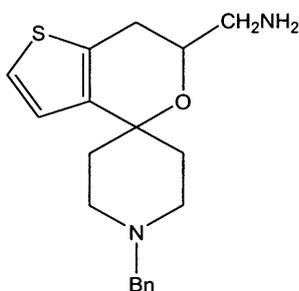
10 MS (EI): m/z = 327 [M⁺], 298 [M⁺ -CHO], 236 [M⁺ -CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 2921 (C-H), 1737 (C=O), 1071 (C-O), 697 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.70 (dd, J = 13.7/2.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.82 (td, J = 12.2/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 1.90 (dd, J = 13.4/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.12 (td, J = 13.2/4.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.33 (td, J = 11.8/3.1 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.48 (td, J = 11.4/2.5 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.60 -2.80 (m, 3 H (ThCH₂CH) (N(CH₂CH₂)₂)), 2.91 (dd, J = 15.9/3.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.51 (s, 2 H₁ NCH₂Ph)). 4.13 (dd, J = 10.8/3.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 6.75 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H -Th), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.18 -7.28 (m, 5 H₁ Ph-H), 9.80 (s, 1 H, CHO).

20 **Ejemplo 31: (1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)metanamina**



25

Ejemplo 22 (100 mg, 0.31 mmoles) se disolvió en THF (4 mL) bajo N₂ y se enfrió a -1°C. Después de la adición cuidadosa de LiAlH₄ (24 mg, 0.62 mmoles) la

mezcla se agitó durante 1 h a -1°C . Después de eso fue alcalizada con 2 M NaOH y $\text{Al}(\text{OH})_3$ precipitado se removió a través de una frita. Después de la extracción repetida del filtrado con CH_2Cl_2 las fases orgánicas fueron agrupadas, secadas sobre Na_2SO_4 y filtradas. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando
 5 cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA:MeOH 1 :7:2, 10 mL, $R_f = 0.28$). Resina ligeramente amarillenta, Rendimiento 57 mg (57 %).

HPLC: 95.1 %, $t_R = 13.5$ min

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$ (328.5)

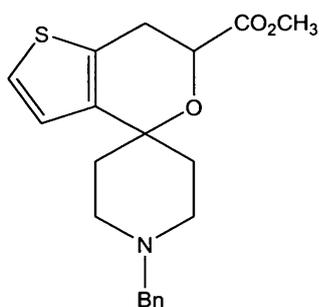
MS (EI): $m/z = 328$ [M^+], 298 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NH}_2$], 237 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$].

10 IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3328 (N-H), 3025 (C-H), 2919 (C-H), 1070 (C-O), 697(C-H).

^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm) = 1.62 (dd, $J = 13.5/2.7$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.77 (td, $J = 13.2/4.4$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.95 (dd, $J = 14.4/2.7$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.09 (td, $J = 13.1/4.5$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.29 (td, $J = 12.6/2.6$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.42 (td, $J = 12.6/2.6$ Hz, 1 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.54 (dd, $J = 15.0/10.0$ Hz, 1 H, $\text{ThCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.61 (dd, $J = 15.6/3.7$ Hz, 1 H, $\text{ThCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.64 -2.72 (m, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.76 - 2.83 (m, 2 H, $\text{ThCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.50 (s, 2 H, NCH_2Ph), 3.66 -3.72 (m, 1 H, $\text{ThCH}_2\text{CHCH}_2$), 6.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.18 -7.27 (m, 5 H, 20 Ph-H). Las señales de los dos protones del grupo NH_2 no son visibles.

Ejemplo 32: Metil-1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carboxilato



25

Ejemplo 22 (58 mg, 0.18 mmoles) se disolvió en MeOH (3 mL), H₂SO₄ conc. (1 g) y 3 gotas de H₂O fueron añadidas y calentadas durante 40 h bajo reflujo. Después de terminar la reacción la mezcla se neutralizó con 2 M NaOH bajo enfriamiento con hielo (pH 7-8) y después de la adición de una solución saturada de NaCl extraído repetidamente con Et₂O. Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 8:2, 5 mL, R, = 0.13).

Aceite Incoloro, Rendimiento 37 mg (56 %).

HPLC: 96.9 %, t_R = 18.5 min

10 C₂₀H₂₃NO₃S (357.5)

MS (EI): m/z = 357 [M⁺], 298 [M⁺ -CO₂CH₃], 266 [M⁺ -CH₂Ph].

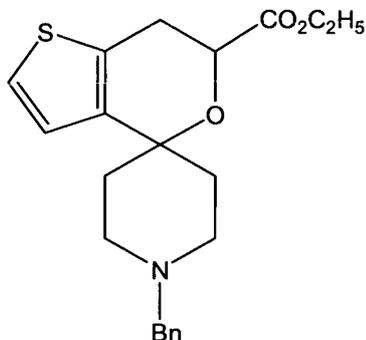
IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3024 (C-H), 2923 (C-H), 1760 (C=O), 697 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

15 δ (ppm) = 1.73 (dd, J = 13.5/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 1.78 (td, J = 12.6/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 1.90 (dd, J = 14.5/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.07 (td, J = 13.1/4.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.33 (td, J = 12.5/ 2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.48 (td, J = 12.7/2.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.60 -2.65 (m, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.67 -2.72 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.94 (dd, J = 15.8/9.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 2.98 (dd, J = 15.8/4.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.48 (d, J = 13.0 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.52 (d, J = 13.0 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.76 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.32 (dd, J = 9.6/4.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 6.74 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.03 (dd, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.15 -7.28 (m, 5 H, Ph-H).

20

Ejemplo 33: Etil-1-bencil-6',7'-dihidroespiropiperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carboxilato



Ejemplo 22 (59 mg, 0.18 mmoles) se disolvió en EtOH (3 mL), H₂SO₄ conc. (1 g) y 3 gotas de H₂O fueron añadidas y se calentó durante 18 h bajo reflujo. Después de terminar la reacción la mezcla se neutralizó con 2 M NaOH bajo enfriamiento con hielo (pH 7-8) y después de la adición de solución saturada de NaCl extraído repetidamente con Et₂O. Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 7:3, 5 mL, R_f = 0.18). Aceite incoloro, rendimiento 49 mg (71 %).

15

HPLC: 98.6 %, t_R = 19.4 min

C₂₁H₂₅NO₃S (371.5)

MS (EI): m/z = 371 [M⁺], 298 [M⁺ -CO₂C₂H₅], 280 [M⁺ -CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3029 (C-H), 2924 (C-H), 1734 (C=O), 697 (C-H).

20 ¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 1.72 (dd, J = 13.5/2.7 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 1.77 (td, J = 12.6/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.90 (dd, J = 14.4/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.07 (td, J = 13.5/4.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.34 (td, J = 12.6/2.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.49 (td, J = 12.5/2.6 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.58 -2.64 (m, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.66 -2.71 (m, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.93 (dd, J = 15.8/9.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 2.98 (dd, J = 15.8/4.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.48 (d, J = 13.0 Hz, 1 H,

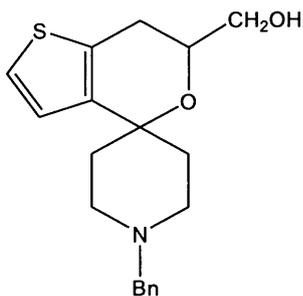
25

NCH₂Ph), 3.52 (d, J = 13.0 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 4.08 -4.18 (m, 2 H, CO₂CH₂CH₃), 4.29 (dd, J = 9.6/4.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 6.74 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.03 (dd, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.15 -7.28 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 34: (1-Bencil-6,'7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-

5

il)metanol



10

Ejemplo 30 (85 mg, 0.26 mmoles) se disolvió en MeOH (3 mL) y bajo enfriamiento con hielo NaBH₄ (20 mg, 0.52 mmoles) fue añadido. Luego de 15 minutos de agitar a 0°C la mezcla se agitó 45 minutos más a temperatura ambiente. Después de eso una solución saturada de NaCl fue añadida y la mezcla se extrajo 3 veces con 5 mL CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 7:3, 10 mL, R_f = 0.08). Sólido incoloro, PF 108°C, Rendimiento 60 mg (70 %).

15

HPLC: 98.9 %, t_R = 16.5 minutos C₁₉H₂₃NO₂S (329.5)

MS (EI): m/z = 329 [M⁺], 298 [M⁺ -CH₂OH], 238 [M⁺ -CH₂Ph].

20

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3428 (O-H), 3028 (C-H), 2849 (C-H), 1054 (C-O), 697 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

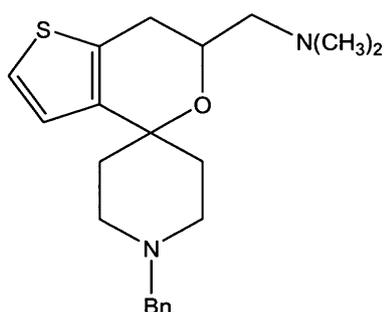
25

δ (ppm) = 1.69 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.83 (td, J = 12.8/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.02 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.15 (td, J = 13.2/4.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.30 (td, J = 12.8/2.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.44 (td, J = 12.0/2.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.64 (dd, J = 16.0/4.0 Hz, 1 H, ThCH₂), 2.67 - 2.78 (m, 3 H (N(CH₂CH₂H₂) (ThCH₂)), 3.55 (s, 2 H, NCH₂Ph), 3.70 (dd, J = 11.0/7.3 Hz,

1 H, ThCH₂CHCH₂), 3.78 -3.84 (m, 1 H, ThCH₂CHCH₂), 3.90 -3.97 (m, 1 H, ThCH₂CHCH₂), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.23 -7.34 (m, 5 H, Ph-H). No fue detectable una señal para el protón del grupo OH.

Ejemplo 35: (1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-VI)-

5 **N,N-dimetilmetanamina**



10

Ejemplo 30 (70 mg, 0.22 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL), NaBH(OAc)₃ (70 mg, 0.34 mmoles) y una solución de dimetilamina (2 M en THF, 120 µl, 0.24 mmoles) se añadió. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente una solución saturada de NaHCO₃ (3 mL) fue añadida y la mezcla se extrajo repetidamente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de remover el solvente al vacío el producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA:MeOH 1 :7:2, 10 mL, R_f = 0.24).

15

Aceite Incoloro, Rendimiento 36 mg (46 %).

HPLC: 97.8 %, t_R = 13.9 min

20

C₂₁H₂₈N₂OS (356.5)

MS (EI): m/z = 356 [M⁺], 298 [M⁺ -CH₂N(CH₃H₂)], 265 [M⁺ -CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3029 (C-H), 2815 (C-H), 1068 (C-O), 697 (C-H).

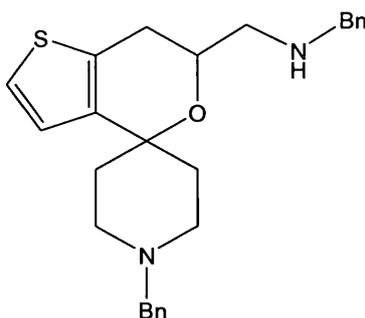
¹H-RMN (CDCl₃):

25

δ (ppm) = 1.62 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H₁ N(CH₂CH₂)₂), 1.79 (td, J = 12.8/4.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 1.93 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.09 (td, J = 13.2/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.29 (s, 6 H, N(CH₃H₂)), 2.34 -2.47 (m, 2 H,

$N(CH_2CH_2)_2$, 2.52 -2.58 (m, 3 H, $ThCH_2CHCH_2$), 2.66 -2.73 (m, 3 H ($N(CH_2CH_2)_2$), ($ThCH_2CHCH_2$)), 3.55 (s, 2 H, NCH_2Ph), 3.86 -3.94 (m, 1 H, $ThCH_2CHCH_2$), 6.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 3'- H -Th), 7.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 2'- H -Th), 7.18 -7.25 (m, 5 H, Ph- H).

Ejemplo 36: (1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)-N-bencil-metanamina



10

15

Ejemplo 34 (55 mg, 0.17 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL), benzaldehído (17.7 mg, 0.17 mmoles) y $NaBH(OAc)_3$ (53 mg, 0.25 mmoles) fue añadido y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de que concluyó la reacción, una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) fue añadida y la mezcla se extrajo 3-veces con CH_2Cl_2 (5 mL). Las fases orgánicas fueron agrupadas, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, $cHex:EA:MeOH$ 1.5:8:0.5, 3 mL, $R_f = 0.16$).

Aceite Incoloro, Rendimiento 17.9 mg (25 %).

20

HPLC: 96.0 %, $t_R = 16.8$ min

$C_{26}H_{30}N_2OS$ (418.6)

MS (EI): $m/z = 418 [M^+]$, $327 [M^+ - CH_2Ph]$, $298 [M^+ - CH_2NHCH_2Ph]$. IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3331 (N-H), 3025 (C-H), 2920 (C-H), 696 (C-H).

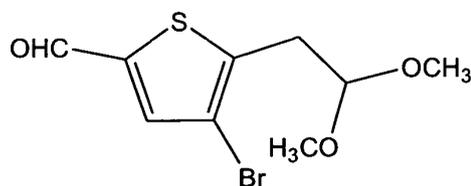
1H -RMN ($CDCl_3$):

25

δ (ppm) = 1.75 (dd, $J = 14.4/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.81 (td, $j = 14.4/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.03 (dd, $J = 14.4/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.14 (td,

J = 14.4/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.31 (td, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.44 (td, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.63 -2.67 (m, 2 H, ThCH₂CHCH₂), 2.68 -2.78 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.81 (dd, J = 12.0/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 2.84 (dd, J = 12.0/8.0 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.55 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.85 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, NHCH₂Ph), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, NHCH₂Ph), 3.91 -4.02 (m, 1 H, ThCH₂CH), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, 3'-H-Th), 7.06 (dd, J = 5.2 Hz, 1 H, 2'-H-Th), 7.21 -7.38 (m, 10 H, Ph-H). No se detecta una señal para el protón del grupo NH.

Ejemplo K: 4-Bromo-5-(2,2-dimetoxietil)tiófen-2-carbaldehído



10

Ejemplo C (250 mg, 1 mmoles) se disolvió bajo N₂ en THF (5 mL) y se enfrió a -4°C. Una solución de LDA (2 M en THF, 890 µL, 1.79 mmoles) se añadió lentamente mientras se agitaba y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. Posteriormente, 1-Formilpiperidina (200 mg, 1.79 mmoles), disuelta en THF (0.5 mL) fue añadida. Luego de 30 minutos la mezcla se calentó a la temperatura ambiente, una solución saturada de NaCl (5 mL) se añadió y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, cHex:EA 9:1, 15 mL, R_f = 0.18). Líquido Incoloro, Rendimiento 259 mg (93 %).

15

20

HPLC: 99.7 %, t_R = 19.9 min

C₉H₁₁BrO₃S (279.2)

MS (EI): m/z = 280/278 [M⁺], 249/247 [M⁺ -OCH₃].

25

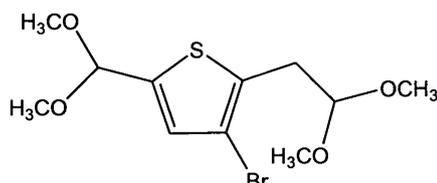
IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3083 (C-H), 2932 (C-H), 1668 (C=O), 1066 (C-O), 661 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 3.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H, ThCH₂), 3.40 (s, 6 H, CH(OCH₃)₂), 4.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H, ThCH₂CH), 7.60 (s, 1 H, 3-*H*-Th), 9.80 (s, 1 H, ThCHO).

Ejemplo L: Dimetilacetal de 4-bromo-5-(2.2-dimetoxietil)tiofen-2-carbaldehído

5



10

Ejemplo K (700 mg, 2.5 mmoles) se disolvió en metanol (15 mL), Se añadió formiato de trimetilo (3 mL) y ácido *p*-toluolsulfónico (24 mg, 125 μ moles) y se calentó durante 3 h bajo reflujo. Para la purificación la mezcla se hizo alcalina con 2 M NaOH (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Después de secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ la mezcla se filtró y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, *c*Hex:EA 9:1, 30 mL, $R_f = 0.41$). Líquido Incoloro, Rendimiento 752 mg (92 %).

15

HPLC: 99.6 %, $t_R = 19.6$ min

C₁₁H₁₇BrO₄S (325.2)

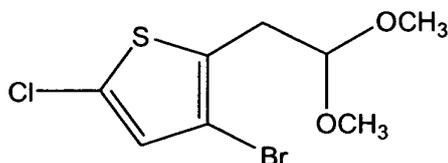
MS (EI): $m/z = 326/324$ [M⁺], 295/293 [M⁺ -OCH₃].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 2932 (C-H), 2830 (C-H), 1049 (C-O).

¹H-RMN (CDCl₃):

20

δ (ppm) = 3.07 (d, $J = 5.6$ Hz, ThCH₂CH(OCH₃)₂), 3.35 (s, 6 H, ThCH₂CH(OCH₃)₂), 3.38 (s, 6 H, ThCH(OCH₃)₂), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H, ThCH₂CH), 5.53 (s, 1 H, ThCH(OCH₃)₂). 6.90 (s, 1 H, 3-*H*-Th).

Ejemplo M: dimetilacetal de 2-(3-bromo-5-clorotiofen-2-il)-acetaldehído

5 **Ejemplo C** (300 mg, 1.2 mmoles) se disolvió en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y CH₃OH (8 mL) y se añadió N-clorsuccinimida (240 mg, 1.8 mmoles). Después se agitó bajo N₂ durante 3 h a temperatura ambiente. Luego de concluir la reacción una solución saturada de NaCl (10 mL) fue añadida y extraída repetidamente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió al

10 vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, cHex:EA 9:1, 10 mL, R_f = 0.61). Líquido Incoloro, Rendimiento 192 mg (60 %).

HPLC: 97.2 %, t_R = 23.2 min

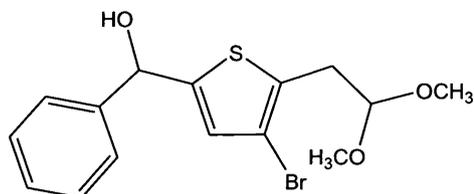
C₈H₁₀BrClO₂S (285.6)

MS (EI): m/z = 257/255/253 [M⁺ -OCH₃], 176/174 [M⁺ -OCH₃, -Br]. IR

15 (Película): ν (cm⁻¹) = 3096 (C-H), 2930 (C-H), 1069 (C-O).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 3.03 (d, J = 5.2 Hz, 2 H, ThCH₂CH), 3.40 (s, 6 H, CH(OCH₃)₂), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 6.76 (s, 1 H, 4-H-Th).

Ejemplo N: dimetilacetal de 2-[3-bromo-5-(α-hidroxibencil)tiofene-2-illacetaldehído

20

Ejemplo C (146 mg, 0.58 mmoles) se disolvió bajo N₂ en THF (5 mL) y se enfrió a -4°C. Una solución de LDA (2 M en THF, 520 μL, 1.04 mmoles) se añadió

25 lentamente mientras se agitaba y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. Después de eso benzaldehído (110 mg, 1.04 mmoles), disuelto en THF (0.5 mL) fue

añadido. Después de 30 minutos la mezcla se calentó a la temperatura ambiente, una solución saturada de NaCl (10 mL) se añadió y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (2 cm, cHex:EA 8:2, 10 mL, R_f = 0.32). Líquido Incoloro, Rendimiento 259 mg (93 %).

HPLC: 99.3 %, t_R = 21.5 min

C₁₅H₁₇BrO₃S (357.3) MS (EI): m/z = 358/356 [M⁺], 327/325 [M⁺ -OCH₃], 77 [Ph⁺].

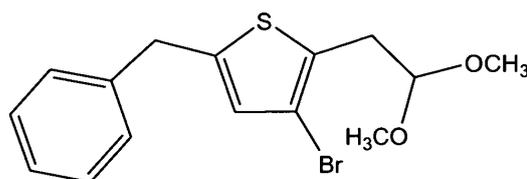
IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3413 (O-H), 2926 (C-H), 1040 (C-O), 698 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 2.40 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, OH), 3.03 (dd, J = 15.0/5.5 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.07 (dd, J = 15.0/5.5 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.37 (s, 6 H, CH(OCH₃)₂), 4.53 (t, J = 5.5 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 5.93 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, CHOH), 6.67 (s, 1 H, 4-H-Th), 7.28 -7.43 (m, 5 H, Ph-H).

15

Ejemplo O: dimetilacetal de 2-(5-bencil-3-bromotiofen-2-il)acetaldehído



20

Ejemplo N (60 mg, 0.17 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y n-butilsilano (17.8 mg, 0.2 mmoles) seguido por tris(pentafluorfenil)borano (5.1 mg, 10 μmoles) fueron añadidos. Después de 8 h de agitación a temperatura ambiente 2 M NaOH (5 mL) fue añadido y extraído con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (2 cm, cHex:EA 9:1, 5 mL, R_f = 0.65).

25

Aceite Incoloro, Rendimiento 33.3 mg (58 %).

HPLC: 96.3 %, $t_R = 24.6$ min

$C_{15}H_{17}BrO_2S$ (341.3)

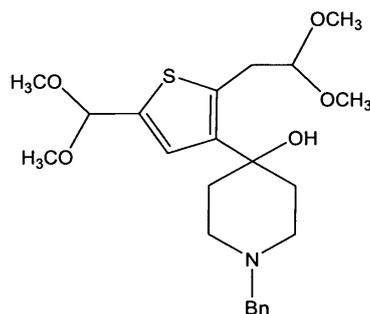
MS (EI): $m/z = 342/340 [M^+]$, $311 /309 [M^+ -OCH_3]$, $267/265 [M^+ -CH(OCH_3)_2]$.

5 IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3027 (C-H), 2930 (C-H), 1058 (C-O), 697 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 3.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H, ThCH₂CH), 3.37 (s, 6 H, CH(OCH₃)₂), 4.04 (s, 2 H₁ ThCH₂Ph), 4.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H, ThCH₂CH), 6.59 (s, 1 H, 4-*H*-Th), 7.21 -7.27 (m, 3 H, Ph-*H*), 7.29 -7.34 (m, 2 H, Ph-*H*).

10 **Ejemplo P: dimetilacetal de 4-(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)-5-(2,2-dimetoxietil)tiofencarbaldehído**



15 **Ejemplo L** (740 mg, 2.27 mmoles) se disolvió en THF (20 mL) y bajo N₂ se enfrió a -84°C. Se añadió una solución de *n*-butil-litio (1.5 M en hexano, 2.2 mL, 3.18 mmoles) dentro de 2-3 minutos mientras se agitaba, hasta -15 minutos más tarde -1-bencilpiperidin-4-ona (430 mg, 2.27 mmoles) fue añadida. Después de 1 h de agitación a

20 -9°C la mezcla se agitó 1 h más a temperatura ambiente. La reacción se detuvo al añadir una solución saturada de NaCl (20 mL). Después de eso se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (4 cm, cHex:EA 1 :1 , 30 mL, R_f = 0.14). Aceite incoloro, el rendimiento fue

25 determinado después de ciclización a partir del EJ P al Ejemplo 37.

MS (EI): $m/z = 435 [M^+]$, $404 [M^+ -OCH_3]$, $344 [M^+ -CH_2Ph]$.

$C_{23}H_{33}NO_5S$ (435.6)

IR (Película): ν (cm^{-4}) = 3455 (O-H), 2935 (C-H), 1050 (C-O), 698 (C-H).

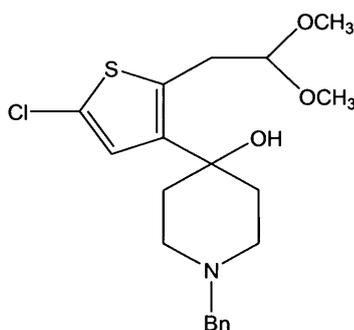
1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.68 -1.74 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.08 (td, $J = 13.2/4.0$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.46 (td, $J = 12.4/2.4$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.68 -2.74 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2HJ_2)$), 3.35 (s, 12 H, 2 x $CH(OCH_3)_2$), 3.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H, Th CH_2CH), 3.55 (s, 2 H, NCH_2Ph), 3.80 (s, 1 H, OH), 4.49 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 5.48 (s, 1 H, ThCH), 6.88 (s, 1 H, 3-*H*-Th), 7.20 -7.37 (m, 5 H, Ph-*H*).

Ejemplo Q: Dimetilacetal de 2-[3-(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)-5-clorotiofen-2-

10

illacetaldehído



15

Ejemplo M (180 mg, 0.63 mmoles) se disolvió en THF (15 mL) y se enfrió bajo N_2 a $-78^\circ C$. Una solución de *n*-butil-litio (1.5 M en hexano, 630 μL , 0.94 mmoles) fue añadida dentro de 2-3 minutos mientras se agitaba, hasta -15 minutos más tarde -1-bencilpiperidin-4-ona (120 mg, 0.63 mmoles) fue añadida. Después de 1 h de agitación a $-78^\circ C$ la mezcla se agitó 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se detuvo al añadir H_2O (20 mL).

Después de la extracción con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, *c*Hex:EA 7:3, 10 mL, $R_f = 0.28$). Aceite Incoloro, el rendimiento fue determinado después de ciclización a partir del EJ Q al Ejemplo 38.

25

$C_{20}H_{26}ClO_3S$ (395.9) MS (EI): $m/z = 397/395 [M^+]$, $366/364 [M^+ -OCH_3]$, $306/304 [M^+ -CH_2Ph]$.

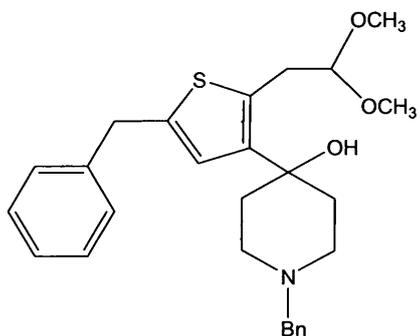
IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3444 (O-H), 3061 (C-H), 2921 (C-H), 1042 (C-O), 697 (C-H).

5 1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.70 (dd, $J = 14.4/2.0$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.02 (td, $J = 12.8/4.4$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.43 (td, $J = 11.6/2.4$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.67 -2.74 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 3.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H, $ThCH_2CH$), 3.37 (s, 6 H, $CH(OCH_3)_2$), 3.55 (s, 2 H, NCH_2Ph), 3.69 (s, 1 H, OH), 4.46 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, $ThCH_2CH$), 6.72 (s, 1 H, 4-H-Th), 7.19 -7.36 (m, 5 H, Ph-H).

10

Ejemplo R: Dimetilacetal de 2-[5-bencil-3-(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)-5-benciltiofen-2-il]acetaldehído



Ejemplo O (250 mg, 0.74 mmoles) se disolvió en THF (15 mL) y se enfrió bajo N_2 a $-78^\circ C$. Una solución de n-butil-litio (1.5 M en hexano, 0.7 mL, 1.04 mmoles) fue añadida dentro 2-3 minutos mientras se agitaba, hasta -15 minutos más tarde -1-bencilpiperidin-4-ona (140 mg, 0.74 mmoles) fue añadida. Después de 2 h de agitación a $-78^\circ C$ la mezcla se agitó 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se detuvo al añadir una solución saturada de NaCl (20 mL). Después de la extracción con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo (aprox. 3.31 g) se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, cHex:EA 7:3, 30 mL, $R_f = 0.2$). Aceite incoloro, el rendimiento fue determinado después de ciclización a partir del EJ R a Ejemplo 39.

20

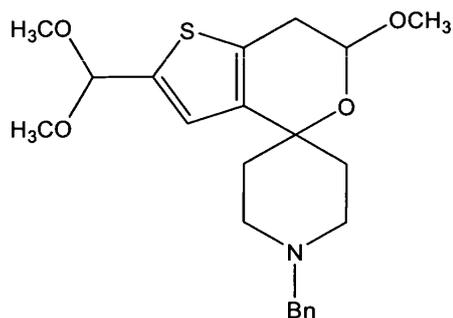
25

MS (EI): $m/z = 451 [M^+]$, $420 [M^+ - OCH_3]$, $360 [M^+ - CH_2Ph]$. $C_{27}H_{33}NO_3S$
(451.6)

IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3451 (O-H), 3026 (C-H), 2923 (C-H), 1039 (C-O),
697 (C-H).

5 1H -RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.48 -1.55 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.03 (td, $J = 13.2/4.4$ Hz, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.41 -2.50 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.68 -2.76 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H, Th CH_2CH), 3.36 (s, 6 H, $CH(OCH_3)_2$), 3.55 (s, 2 H, NCH_2Ph), 3.82 (s, 1 H, OH), 4.01 (s, 2H, Th CH_2Ph), 4.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 6.58 (s, 1 H, 4-*H*-Th), 7.18 -7.38 (m, 10 H, Ph-*H*).

10 **Ejemplo 37: Dimetilacetal de (1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carbaldehído**



15

Ejemplo P (aproximadamente 460 mg, no purificado) se disolvió en MeOH (15 mL) y se añadió ortoformiato de trimetilo (2 mL). Después de añadir ácido p-toluen-sulfónico (260 mg, 1.37 mmoles) la mezcla se agitó bajo N_2 durante 45 minutos a
20 temperatura ambiente. Para la purificación la mezcla se hizo alcalina con 2 M NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, cHex:EA 7:3, 15 mL, $R_f = 0.23$ (cHex:EA 1 :1)). Sólido incoloro, PF 71°C, rendimiento 287 mg (31.5 % con 2 etapas).

25

HPLC: 96.4 %, $t_R = 16.9$ minutos $C_{22}H_{29}NO_4S$ (403.5)

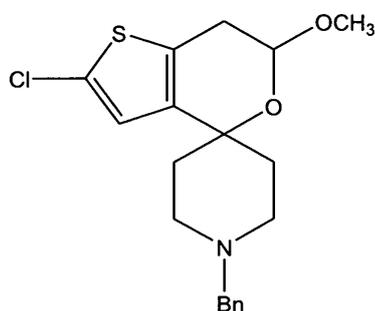
MS (EI): $m/z = 403 [M^+]$, $372 [M^+ - OCH_3]$, $328 [M^+ - CH(OCH_3)_2]$, $312 [M^+ - CH_2Ph]$.

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 2924 (C-H), 2828 (C-H), 1049 (C-O), 698 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.81 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 1.85 (td, J = 12.0/4.0 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 1.94 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.08 (td, J = 13.6/4.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.42 (td, J = 12.0/3.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.51 (td, J = 12.0/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.72 -2.79 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.74 (dd, J = 15.6/7.2 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 2.94 (dd, J = 15.6/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.35 (s, 6 H, CH(OCH₃)₂), 3.55 (s, 3 H, ThCH₂CHOCH₃), 3.57 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.59 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 4.86 (dd, J = 7.2/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 5.51 (s, 1 H, ThCH), 6.79 (s, 1 H, 3'-H-Th), 7.19 -7.32 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 38: 1-Bencil-2'-cloro-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]-pirano]



15

Ejemplo Q (aproximadamente 120 mg, no purificado) se disolvió en MeOH (6 mL) y se añadió ortoformiato de trimetilo (0.5 mL). Después de añadir ácido p-toluen-sulfónico (120 mg, 0.63 mmoles) la mezcla se agitó bajo N₂ durante 3 h a temperatura ambiente. Para la purificación la mezcla se hizo alcalina con 2 M NaOH y H₂O (10 mL) se añadió. Después de eso se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas fueron agrupadas y secadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (2 cm, cHex:EA 7:3, 10 mL R_f = 0.36).

25

Sólido Incoloro, PF 117°C, Rendimiento 77 mg (33 % en 2 etapas).

HPLC: 98.0 %, t_R = 19.8 min

$C_{19}H_{22}ClNO_2S$ (363.6)

MS (EI): $m/z = 365/363 [M^+]$, $334/332 [M^+ -OCH_3]$, $272/274 [M^+ -CH_2Ph]$.

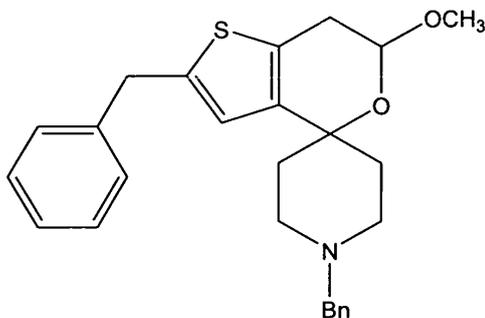
IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3069 (C-H), 2917 (C-H), 1059 (C-O), 700 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

- 5 δ (ppm) = 1.81 (dd, $J = 13.2/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 1.83 (td, $J = 13.6/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 1.93 (dd, $J = 14.0/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.01 (td, $J = 13.6/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.41 (td, $J = 11.6/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.50 (td, $J = 11.6/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.72 -2.79 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.74 (dd, $J = 15.6/7.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 2.86 (dd, $J = 15.6/3.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 3.54 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.58 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H, NCH₂Ph), 4.86 (dd, $J = 7.2/3.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 6.62 (s, 1 H, 3'-H -Th), 7.20 -7.35 (m, 5 H, Ph-H).
- 10

Ejemplo 39: 1,2'-Dibencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]

15



20

- Ejemplo R** (aproximadamente 185 mg, no purificado) se disolvió en MeOH (6 mL) y se añadió ortoformiato de trimetilo (3 mL). Después de añadir ácido p-toluen-sulfónico (120 mg, 0.61 mmoles) la mezcla se agitó bajo N_2 durante 2.5 h a temperatura ambiente. Para la purificación la mezcla se hizo alcalina con 2 M NaOH y H_2O (10 mL) fue añadido. Después de eso se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (2 cm, cHex:EA 7:3, 15 mL, $R_f = 0.22$). Sustancia aceitosa incolora, rendimiento 82 mg (26 % en 2 etapas).
- 25

HPLC: 98.3 %, $t_R = 21.8$ min

$C_{26}H_{29}NO_2S$ (419.6)

MS (EI): $m/z = 419 [M^+]$, $388 [M^+ - OCH_3]$, $328 [M^+ - CH_2Ph]$.

IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3027 (C-H), 2922 (C-H), 1060 (C-O), 696 (C-H).

5

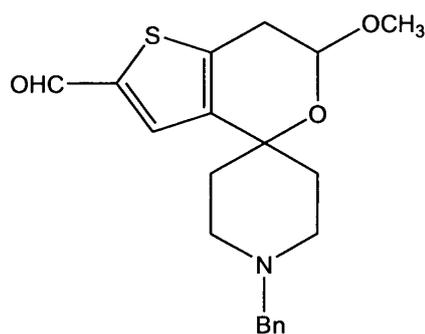
1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.79 (dd, $J = 13.6/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 1.82 (td, $j = 14.0/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 1.93 (dd, $J = 14.0/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.03 (td, $J = 13.6/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.40 (td, $J = 11.6/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.49 (td, $J = 11.6/2.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.70 - 2.78 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.75 (dd, $J = 15.6/7.2$ Hz, 1 H, $ThCH_2CH$), 2.86 (dd, $J = 15.6/3.2$ Hz, 1 H, $ThCH_2CH$), 3.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, NCH_2Ph), 3.54 (s, 3 H, OCH_3), 3.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, NCH_2Ph), 4.04 (s, 2 H, $ThCH_2Ph$), 4.83 (dd, $J = 7.2/3.2$ Hz, 1 H, $ThCH_2CH$), 6.45 (s, 1 H, 3'-H-Th), 7.19 - 7.35 (m, 10 H, Ph-H).

10

Ejemplo 40: (1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-carbaldehído

15



20

25

Ejemplo 37 (287 mg, 0.71 mmoles) se disolvió en CH_3CN (15 mL) y se añadió HCl (1 M, 1 mL). Después de 15 minutos la mezcla se hizo alcalina con 2 M NaOH y la fase acuosa fue extraída repetidamente con CH_2Cl_2 . Después de eso las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo se hizo usando cromatografía por

vaporización (2 cm, cHex:EA 1 :1 , 15 mL, $R_f = 0.14$). Colourless viscous oil, 244 mg (96 %).

HPLC: 98.0 %, $t_R = 17.1$ min

$C_{20}H_{23}NO_3S$ (357.5)

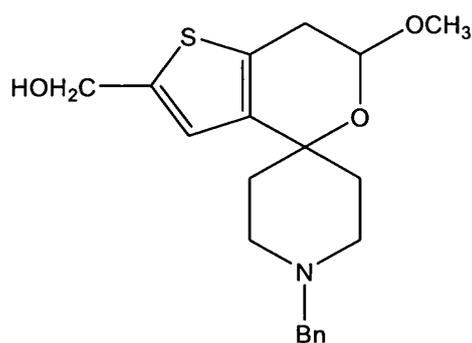
5 MS (EI): $m/z = 357 [M^+]$, $326 [M^+ - OCH_3]$, $265 [M^+ - CH_2Ph]$.

IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3027 (C-H), 2910 (C-H), 1665 (C=O), 1059 (C-O), 698 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

10 δ (ppm) = 1.84 -2.14 (m, 3H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.01 (td, $J = 13.6/4.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.43 (td, $J = 11.6/3.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.53 (td, $J = 12.0/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.65 -2.73 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.91 (dd, $J = 16.4/6.4$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 3.06 (dd, $J = 16.4/3.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 3.55 (s, 3 H, OCH_3), 3.58 (s, 2 H, NCH_2Ph), 4.92 (dd, $J = 6.4/3.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 7.18 -7.37 (m, 5 H, Ph-H), 7.49 (s, 1 H, 3'-H-Th), 9.80 (s, 1 H, ThCHO).

15 **Ejemplo 41: (1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2'-il)-metanol**



25 El aldehído **40** (60 mg, 0.16 mmoles) se disolvió bajo N_2 en THF (3 mL) y se enfrió a $-4^\circ C$. Una solución de $LiAlH_4$ (1 M en THF, 84 μL , 0.084 mmoles) se añadió lentamente y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de añadir una solución saturada de NaCl (10 mL) se extrajo repetidamente con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió al vacío. El

producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 1 :9, 10 mL, $R_f = 0.18$). Aceite viscoso incoloro, rendimiento 30 mg (57 %).

HPLC: 98.0 %, $t_R = 16.0$ min

5 $C_{20}H_{25}NO_3S$ (359.5) MS (EI): $m/z = 359 [M^+]$, 328 [$M^+ - OCH_3$] 268 [$M^+ - CH_2Ph$].

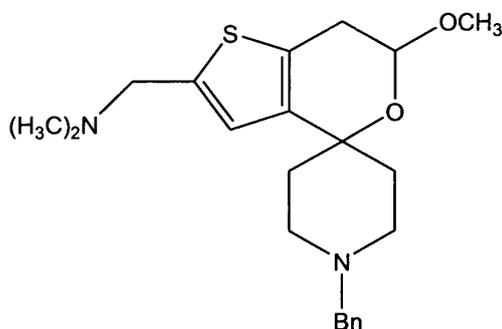
IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3411 (O-H), 3024 (C-H), 2923 (C-H), 1027 (C-O), 698 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.80 (dd, $J = 13.6/2.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 1.84 -1.95 (m, 2
10 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.99 (s, 1 H, OH), 2.07 (td, $J = 13.4/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.43
(td, $J = 11.6/3.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.52 (td, $J = 11.6/2.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$),
2.74 -2.79 (m, 2 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.81 (dd, $J = 16.0/7.2$ Hz, 1 H, Th CH_2CH), 2.94 (dd, J
= 16.0/3.6 Hz, 1 H, Th CH_2CH), 3.54 (s, 3 H, OCH_3), 3.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, NCH_2Ph),
3.59 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, NCH_2Ph), 4.72 (s, 2 H, Th CH_2OH), 4.86 (dd, $J = 7.2/3.6$ Hz, 1
15 H, Th CH_2CH), 6.71 (s, 1 H, 3'-H-Th), 7.18 -7.36 (m, 5 H, Ph-H).

Ejemplo 42: (1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-cipirano]-2'-il)-N,N-dimetilmetanamina

20



25

Ejemplo 40 (51 mg, 0.14 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (4 mL), una solución de dimetilamina (2 M en THF, 280 μ L, 0.56 mmoles) y $NaBH(OAc)_3$ (55 mg, 0.27 mmoles) se añadió y se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. Después de que

concluyó la reacción una solución saturada de NaCl (10 mL) fue añadida y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA:MeOH 2:6.5:1.5, 5 mL, R_f = 0.10). Aceite incoloro,
5 rendimiento 41 mg (77 %).

HPLC: 98.3 %, t_R = 13.9 minutos C₂₂H₃₀N₂O₂S (386.6)

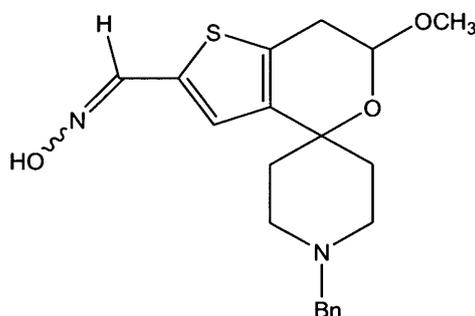
MS (EI): m/z = 386 [M⁺], 355 [M⁺ -OCH₃], 342 [M⁺ -N(CH₃)₂].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 2921 (C-H), 2813 (C-H), 1061 (C-O), 697 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) = 1.80 (dd, J = 13.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂),
10 1.89 (td, J = 12.4/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.94 (dd, J = 14.0/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.08 (td, J = 14.0/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.26 (s, 6 H, N(CHa)₂), 2.44 (td, J = 11.6/3.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.54 (td, J = 11.6/2.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 3.74 -3.81 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂), 3.79 (dd, J = 15.6/7.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 2.92 (dd, J = 15.6/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.52 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, ThCH₂N(CH₃H₂), 3.54 (s, 3 H, OCH₃), 3.55 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, ThCH₂N(CHs)₂), 3.57 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, NCH₂Ph),
15 3.60 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 4.86 (dd, J = 7.6/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 6.59 (s, 1 H₁ 3'-H-Th), 7.20 -7.37 (m, 5 H₁ Ph-H).

Ejemplo 43: Oxima de (E/Z)-1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-carbaldehído

20



25

Ejemplo 40 (43 mg, 0.12 mmoles) se disolvió en piridina (2 mL) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (20 mg, 0.3 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos a 60°C la piridina se removió al vacío y la oxima se precipitó como sólido

incoloro. El clorhidrato de hidroxilamina superfluo e impurezas fueron removidos mediante lavado repetido con CH₃OH. Sólido incoloro, PF 233°C, rendimiento 31 mg (70 %).

HPLC: 99.7 %, t_R = 17.0 min

5

C₂₀H₂₄N₂O₂S (372.5)

MS (EI): m/z = 372 [M⁺], 355 [M⁺ -OH], 281 [M⁺ -CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3028 (C-H), 2961 (C-H), 1622 (C=N), 1053 (C-O).

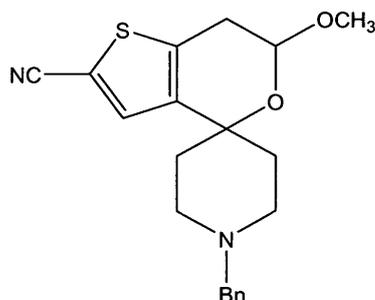
¹H-RMN (DMSO₆):

δ (ppm) = 1.60 -1.68 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.67 -1.80 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.88 -2.07 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.34 -2.45 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.66 (td, J = 16.4/6.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.62 -2.73 (m, 2 H, ThCH₂CH), 2.95 (ddd, J = 19.2/16.4/3.2 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 3.42 (s, 3 H, OCH₃), 3.52 (s (breit), 2 H, NCH₂Ph), 4.89 -4.95 (m, 1 H, ThCH₂CH), 7.14 (s, 0.46 H, (E) 3''-H-Th), 7.30 (s, 0.54 H, (Z) 3'-H-Th), 7.32 -7.40 (m, 5 H, Ph-H), 7.70 (s, 0.54 H, (Z) CH=NOH), 8.20 (s, 0.46 H, (E) CH=NOH), 11.12 (s, 0.46 H, (E) CH=NOH), 11.76 (s, 0.54 H, (Z) CH=NOH). La identificación exacta de los protones de 3'-tiofeno y los protones de CH- y OH de la oxima se hizo con espectros de gHSQC y gHMBC y análogamente a oximas similares. La relación (E):(Z) de 46:54 se calculó al integrar las señales de los (E)/(Z)-OH-protones.

20

Ejemplo 44: 1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carbonitrilo

25



Ejemplo 40 (150 mg, 0.42 mmoles) se disolvió en piridina (4 mL) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (50 mg, 0.72 mmoles) se añadió. Después de calentar durante 30 minutos a 6°C anhídrido de ácido ftálico (240 mg, 1.6 mmoles) fue añadido y la mezcla se calentó durante 60 minutos más a 9°C. Para la purificación una solución saturada de NaCl fue añadida y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (3 cm, cHex:EA 4:6, 10 mL, R_f = 0.37). Sólido incoloro, PF 154°C, rendimiento 68 mg (67 %).

Análisis de elementos: calc: C 67.77 H 6.26 N 7.73 encontrado: C 67.38 H 6.34 N 7.73

HPLC: 99.7 %, t_R = 18.0 min

C₂₀H₂₂N₂O₂S (354.4)

MS (EI): m/z = 354 [M⁺], 323 [M⁺ -OCH₃], 232 [M⁺ -OCH₃, -CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3061 (C-H), 2936 (C-H), 2211 (N), 1058 (C-O), 697 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

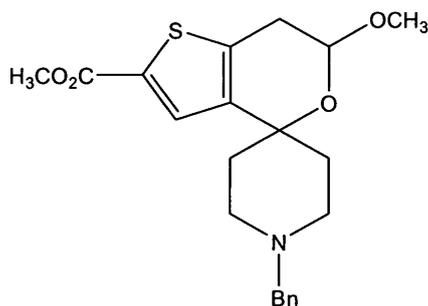
δ (ppm) = 1.80 -1.88 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.92 (dd, J = 14.0/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.03 (td, J = 12.8/4.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.42 (td, J = 11.6/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.51 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.74 -2.83 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.87 (dd, J = 16.4/6.4 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.10 (dd, J = 16.4/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.59 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 4.92 (dd, J = 6.4/3.6 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 7.33 (s, 1 H, 3'-H-Th), 7.20 -7.38 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 31.8 (1 C, ThCH₂CH), 36.3 (1 C, N(CH₂CH₂H₂)), 38.7 (1 C, N(CH₂CH₂)₂), 49.1 (1 C, N(CH₂CH₂)₂), 49.2 (1 C, N(CH₂CH₂H₂)), 56.8 (1 C, OCH₃), 63.5 (1 C, NCH₂Ph), 74.3 (1 C, ThCO), 96.4 (1 C, ThCH₂CH), 107.7 (1 C, C-2'-Th), 114.6 (1

C_1 CN)₁ 127.3 (1 C_1 para-C-Ph)₁ 128.5 (2 C, meta-C-Ph), 129.4(2 C, orto-C-Ph-CH), 134.4 (1 C, C-3'-Th), 138.5 (1 C, Ph-C), 139.0 (1 C, C-7a'-Th), 141.7 (1 C, C-3a'-Th). La identificación exacta de las señales en los espectros de ^{13}C -RMN se hizo con la ayuda de espectros de gHSQC y gHMBC.

5 **Ejemplo 45: Metil-1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carboxilato**



10

Ejemplo 44 (26 mg, 0.073 mmoles) se disolvió en CH_3OH , H_2SO_4 conc. (0.5 mL) y 3 gotas de H_2O fueron añadidos y se calentaron durante 22 h bajo reflujo. Después de la alcalinización con $NaOH$ (2 M, 7 mL) bajo enfriamiento con hielo la
15 mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases orgánicas fueron agrupadas, secadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (1 cm, cHex:EA 7:3, 5 mL, $R_f = 0.17$). Sólido incoloro, PF 136-138°C, rendimiento 17.1 mg (60 %).

HPLC: 98.6 %, $t_R = 18.1$ minutos $C_2i H_{25}NO_4S$ (387.5)

20

MS (EI): $m/z = 387 [M^+]$, $356 [M^+ - OCH_3]$, $296 [M^+ - CH_2Ph]$.

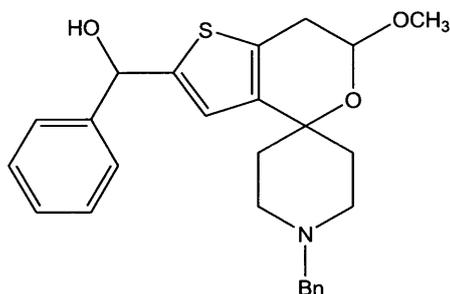
IR (Película): ν (cm^{-1}) = 3023 (C-H), 2944 (C-H), 1701 (C=O), 1070 (C-O),
697 (C-H).

1H -RMN ($CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.82 (dd, $J = 13.2/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 1.86 -1.95 (m, 2
25 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.08 (td, $J = 13.2/4.4$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.42 (td, $J = 11.6/3.6$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.51 (td, $J = 13.2/2.8$ Hz, 1 H, $N(CH_2CH_2H_2)$), 2.73 -2.79 (m, 2 H,

N(CH₂CH₂)₂, 2.86 (dd, J = 16.4/7.2 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.00 (dd, J = 16.0/3.2 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.55 (s, 3 H, OCH₃), 3.55 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.85 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.90 (dd, J = 7.2/3.2 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 7.21 -7.36 (m, 5 H, Ph-*H*), 7.53 (s, 1 H, 3'-*H*-Th).

5 **Ejemplo 46: 1-(1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-2-il)-1-fenilmetanol**



10

Ejemplo 40 (125 mg, 0.35 mmoles) se disolvió bajo N₂ en THF (15 mL) y se enfrió sobre hielo a 0°C. Una solución de bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 700 µL, 0.7 mmoles) se añadió lentamente mientras se agitaba y la mezcla se agitó durante 15 min. adicionales. Después de eso una solución saturada de NaCl (10 mL) fue añadido y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (2 cm, cHex:EA 1 :1 , 20 mL, R_t = 0.15). Sólido incoloro, PF 78-8°C, rendimiento 150 mg (98 %).

20

HPLC: 99.4 %, t_R = 19.3 min

C₂₆H₂₉NO₃S (435.6)

MS (EI): m/z = 435 [M⁺], 313 [M⁺ -OCH₃, -CH₂Ph], 91 [⁺CH₂Ph].

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 3428 (O-H), 3083 (C-H), 1060 (C-O), 697 (C-H).

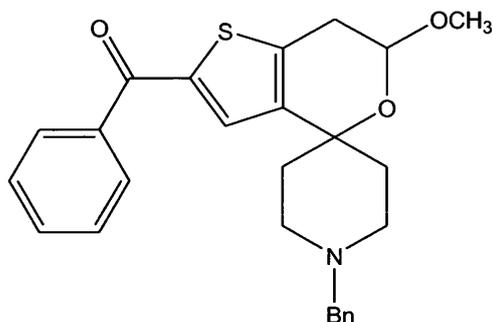
¹H-RMN (CDCl₃):

25

δ (ppm) = 1.75 -1.85 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂), 1.86 -1.93 (m, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.00 (td, J = 13.2/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂), 2.38 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1

H, N(CH₂CH₂H₂), 2.39 (td, J = 11.8/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.43 -2.52 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.76 (dd, J = 15.6/7.2 Hz, 0.5 H, ThCH₂CH), 2.78 (dd, J = 15.6/7.2 Hz, 0.5 H, ThCH₂CH), 2.89 (dd, J = 15.6/3.2 Hz, 0.5 H, ThCH₂CH)₁ 2.90 (dd, J = 15.6/3.2 Hz, 0.5 H, ThCH₂CH), 3.53 (s, 3 H, OCH₃) 3.54 (s, 2 H, NCH₂Ph), 4.82 -4.86 (m, 1 H, ThCH₂CH), 5.93 (s, 1 H, ThCHPh), 6.54 (s, 0.5 H, 3'-H-Th), 6.57 (s, 0.5 H, 3'-H-Th), 7.22 -7.45 (m, 10 H, Ph-H). No se puede observar una señal para el protón del grupo OH. Los diastereómeros están presentes en una proporción de 54:46.

Ejemplo 47: 1-(1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-il)-1-fenilmetanona



10

15

20

Ejemplo 46 (50 mg, 0.11 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) y „Molsieb 4 Å" (tamiz molecular) (100 mg) se añadió. Después de añadir N-óxido de 1-metilmorfolina (24 mg, 0.2 mmoles) y perrutenato de tetra-propilamonio (2.4 mg, 0.07 μmoles) se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Para la purificación una solución saturada de NaCl fue añadida (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después de la filtración el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía por vaporización (2 cm, cHex:EA 7:3, 10 mL, R_f = 0.2). Sólido incoloro, PF 91°C, rendimiento 36 mg (72 %).

HPLC: 98.0 %, temperatura ambiente = 20.2 minutos C₁₆H₂₇BrO₃S (433.6)

MS (EI): m/z = 433 [M⁺], 402 [M⁺ -OCH₃], 342 [M⁺ -CH₂Ph].

25

IR (Película): ν (cm⁻¹) = 2921 (C-H), 1631 (C=O), 1054 (C-O), 697 (C-H).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm) = 1.81 -1.91 (m, 2 H, N(CH₂CH₂)₂), 1.97 (dd, J = 14.4/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.04 (td, J = 13.6/4.4 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.43 (td, J = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.52 (td, J = 12.4/2.8 Hz, 1 H, N(CH₂CH₂)₂), 2.75 -2.82 (m, 2 H, N(CH₂CH₂H₂)), 2.92 (dd, J = 16.4/6.8 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 3.07 (dd, J = 16.4/3.2 Hz, 1 H₁ ThCH₂CH), 3.54 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.58 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 4.93 (dd, J = 6.8/3.2 Hz, 1 H, ThCH₂CH), 7.19 -7.33 (m, 5 H, CH₂Ph-*H*), 7.33 (s, 1 H, 3'-*H*-Th), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, meta-*H*-PhCO), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, para-*H*-PhCO), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2 H, orto-*H*-PhCO).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

10 A) *In vitro*

Algunos compuestos representativos de la invención se sometieron a prueba para determinar su actividad como inhibidores sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos:

Sigma-1 (versión A)

15 Se llevaron a cabo la preparación de la membrana cerebral y ensayos de unión para el receptor como se describe (De Haven -Hudkins *et al.*, 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM sacarosa 0.32 M, pH 7.4, con un Kinematica Polotron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000g
20 durante 10 min a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugó de nuevo a 48000 g durante 15 min a 4°C. Se volvió a suspender el sedimento en 10 volúmenes de regulador de pH Tris-HCl (50 mM, pH 7.4), se incubó a 37°C durante 30 min, y se centrifugó a 48000g durante 20 min a 4°C. Tras esto, se volvió a suspender el sedimento en un regulador de pH Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7.4) y se almacenó en hielo hasta su
25 uso.

El radioligando usado fue [³H](+)-pentazocina a 3.0 nM y el volumen final fue de 200 μ l. La incubación se inició con la adición de 100 μ l de membrana a una concentración tisular final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/mL, y el

tiempo de incubación fue de 150 min a 37°C. Después de la incubación, las membranas fueron recogidas sobre placa de filtración de fibra de vidrio (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilenimina al 0.1%. Se lavaron los filtros dos veces con 200 µl de regulador de pH de lavado (Tris Cl 50 mM, pH 7.4) y luego 25 µl de coctel de centelleo líquido Ecoscint H fueron añadidos. Las microplacas se dejaron reposar durante varias horas y luego se cuantificaron mediante espectrometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con 1 µM de haloperidol.

El lector Microbeta dio los conteos por minuto (cpm) por cada pocillo que fueron procesados en hoja de cálculo Excel para obtener medias de duplicados. El valor de Unión Específica se obtuvo restando la Unión No Específica (NSB) de Unión Total (TB).

Los porcentajes de Unión Específica para cada concentración de compuesto diferente fueron calculados a partir de medias de cpm duplicadas como sigue:

Característica – NSB

-----X 100 [Ecuación 1]

Unión Específica

Los valores se usaron para cálculo de IC₅₀ (nM) no lineal y representación de gráfica. La constante de inhibición (K_i) se calculó a partir de la IC₅₀ de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prussoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{IC_{50}}{K_d}} \quad \text{[Ecuación 2]}$$

en la cual [L] significa la concentración de radioligando, determinada a partir de los conteos totales experimentales (dpm) usando la Actividad Específica del radioligando, y K_d la constante de disociación del radioligando.

5 El valor histórico de la constante de saturación K_d de [^3H]-(+)-pentazocina fue de 3.1 nM.

Sigma 1 (versión B)

En resumen, se preparó la preparación del receptor σ_1 a partir de cerebro de cobaya. Se homogeneizaron los cerebros en de 5 a 6 veces el volumen de una solución de sacarosa (0.32M) y se homogeneizó. Se centrifugó el homogeneizado a 2900 r.p.m., 4°C, 10 min). Se centrifugó de nuevo el sobrenadante (23500 x g, 4°C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en un regulador de pH Tris, se incubó durante 30 min a temperatura ambiente y se centrifugó f (23500 x g, 4°C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en un regulador de pH TRIS frío y se homogeneizó. Se midió entonces el contenido de proteína (aprox. 1.5 mg/ml) y se congeló el homogeneizado a -80°C para su uso posterior.

20 El radioligando usado fue [^3H]-(+)-pentazocina en un regulador de pH TRIS. En un volumen de 200 μl , se administraron 50 μl de regulador de pH TRIS, 50 μl de solución de un compuesto de concentración variable, 50 μl de solución del radioligando (8 nM; que da como resultado 2 nM en el ensayo) y finalmente 50 μl de preparación del receptor (aprox. 1.5 mg /ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. Se cerró la placa y se agitó durante 2.5 h a 37 °C y 500 r.p.m.. Tras esto, se eliminaron los solventes mediante un colector a través del filtro. Tras enjuagar con H_2O , se midió el filtro en un contador de centelleo (protocolo [^3H]).

Sigma-2 (versión A)

25 La preparación de membrana cerebral y ensayos de unión para el receptor σ_2 se llevaron a cabo como se describió (Roinsisvalle *et al.*, 1991) con algunas modificaciones. Cerebros de seis cobayas macho (400 g aproximadamente) fueron cuidadosamente disectados en hielo y pesados después de descartar el cerebelo. Los

homogeneizados se prepararon en volúmenes Tris-HCl helado 10 mM, que contenía sacarosa 0.35 M, pH 7.4 regulador de pH (con Polytron PT3000 y se centrifugó a 1000 g x g durante 10 minutos. Los sobrenadantes fueron reservados sobre hielo y cada sedimento se resuspendió en 4 ml de regulador de pH Tris-HCl 10 mM, sucrosa 0.35 M, pH 5 7.4, homogeneizados y centrifugados de nuevo a 1,000 x g durante 10 minutos. Todos los sobrenadantes fueron mezclados y el fondo obtenido se centrifugó a 33,000 x g durante 15 minutos. Los sedimentos obtenidos se resuspendieron en 1.3 ml de regulador de pH Tris-HCl 10 mM, pH 7.4 e incubados a 25°C durante 15 minutos y centrifugados de nuevo a 33,000 x g durante 15 minutos. Los sedimentos obtenidos fueron resuspendidos en 1 ml de 10 regulador de pH Tris-HCl 10 mM, pH 7.4, agrupados y homogeneizados usando Polytron PT3000 a 13500 rpm durante 30 segundos.

Para cada experimento, sedimentos de membrana enriquecidos con sigma 2 fueron llevados a temperatura ambiente y resuspendidos suavemente que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 8.0 para obtener 200 µg de proteína/100 µl.

15 El radioligando usado fue [³H]-DTG y el volumen final fue de 200 µl. La incubación se inició con la adición de 100 µl de membrana (200 µg) y el tiempo de incubación fue de 2 horas a 25°C. La NSB (unión no específica) se logró con 5 µM de Di-
o-tolilguanidina (DTG) añadida en volumen de 40 µl. Los receptores sigma 1 fueron 20 bloqueados con el ligando sigma 1 (+)-SKF10047 a 400 nM. Después de la incubación, las membranas fueron recogidas sobre placa de filtración de fibra de vidrio (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilenimina al 0.5%. Se lavaron los filtros dos veces con 200 µl de regulador de pH de lavado (Tris Cl 10 mM, pH 8.0) y luego 25 µl de coctel de centelleo líquido Ecoscint H fueron añadidos. Las microplacas se dejaron reposar durante varias horas y luego se cuantificaron mediante espectrometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, 25 Wallac).

El lector Microbeta dio los conteos por minuto (cpm) por cada pocillo que fueron procesados en hoja de cálculo Excel para obtener medias de duplicados. El valor de Unión Específica se obtuvo restando la Unión No Específica (NSB) de Unión Total (TB).

Los porcentajes de Unión Específica para cada concentración de compuesto diferente fueron calculados a partir de medias de cpm duplicadas como sigue:

Característica – NSB

-----X 100 [Ecuación 1]

5 Unión Específica

Los valores se usaron para cálculo de IC₅₀ (nM) no lineal y representación de gráfica. La constante de inhibición (K_i) se calculó a partir de la IC₅₀ de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$10 \quad K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}} \quad \text{[Ecuación 2]}$$

15 en la cual [L] significa la concentración de radioligando, determinada a partir de los conteos totales experimentales (dpm) usando la Actividad Específica del radioligando, y K_d la constante de disociación del radioligando.

El valor histórico de la constante de saturación K_d de [³H]-DTG fue de 23.3 nM.

Bibliografía

20 DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, “Characterization of the binding of [³H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain”, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378.

25 Ronsisvalle G, Prezzavento O, Marrazzo A, Vittorio F, Bousquet E, Di Toro R₁ Spampinato S. 2001 Synthesis and binding affinity of cis(-)- and cis(+)-N-ethyleneamino-N-nordeoxymetazocine and cis(-)-N-normetazocine analogues at sigma1, sigma2 and kappa opioid receptors. Eur J Pharm Sci. 12(3), 277-84.

SIGMA 2 (versión B)

En resumen, se preparó la preparación del receptor σ_2 a partir de hígado de rata. Se homogeneizaron los hígados en de 5 a 6 veces el volumen de una solución de sacarosa (0.32 M) y se homogeneizaron. Se centrifugó el homogeneizado a 2900 r.p.m.,
 5 4°C, 10 min). Se centrifugó de nuevo el sobrenadante (31000 x g, 4°C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en regulador de pH TRIS, se incubó durante 30 min. a temperatura ambiente agitando y se centrifugó f (31000 x g, 4°C, 20 min). Se volvió a suspender el sedimento en un regulador de pH TRIS frío pH 8 y se homogeneizó. Entonces se midió el contenido de proteína (aproximadamente 2 mg/ml) y se congeló el
 10 homogeneizado a -80°C para su uso posterior.

El radioligando usado fue [³H]-ditolilguanidina en un regulador de pH TRIS pH 8. Los sitios de unión al receptor σ_1 se enmascararon mediante una solución de (+)-pentazocina en un regulador de pH TRIS pH 8.

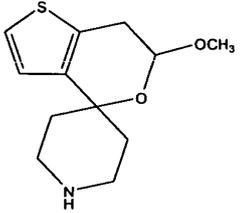
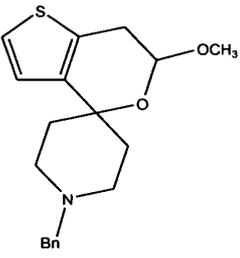
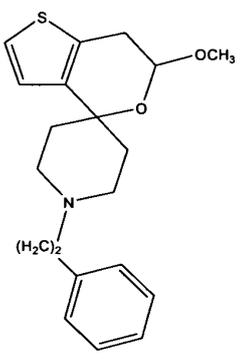
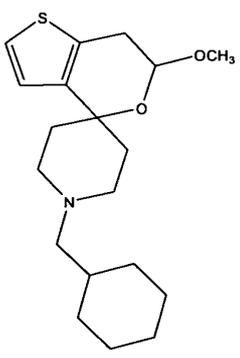
Se administraron en un volumen de 200 μ l, 50 μ l de una solución de un
 15 compuesto de concentración variable, 50 μ l de solución de (+)-pentazocina (2 μ M; que da como resultado 500 nM en el ensayo), 50 μ l de solución del radioligando (12 nM; que da como resultado 3 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de la preparación del receptor (aproximadamente 2 mg/ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. Se cerró la placa y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y 500 r.p.m.. Tras esto, se
 20 eliminaron los solventes mediante un colector a través del filtro. Tras enjuagar con H₂O se midió el filtro en un contador de centelleo (protocolo [³H]).

Algunos de los resultados obtenidos (a través de la versión B) se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

Ejemplo	Fórmula	Unión a $\sigma 1$ Ki [nM]	Unión a $\sigma 2$ Ki [nM] o *[Inhibición a 1 μ M]
---------	---------	-------------------------------	--

5

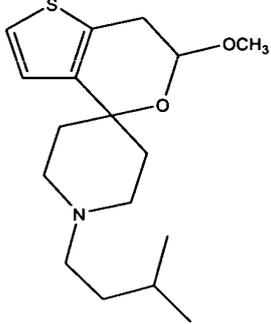
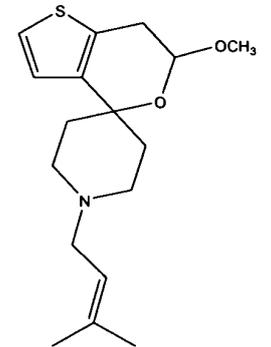
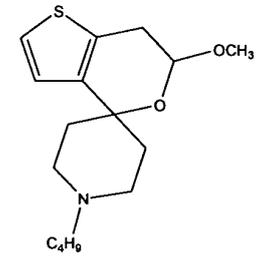
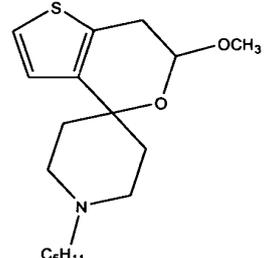
2		602	17%*
3		0.32 ± 0.16	1260
4		5.89 ± 5.10	191
5		0.29 ± 0.079	25.4 ± 13.5

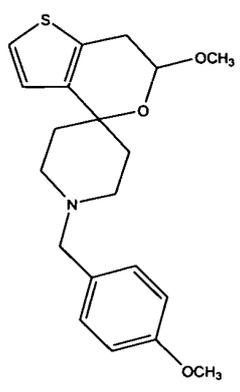
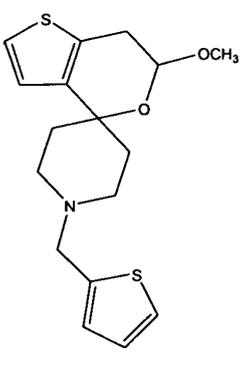
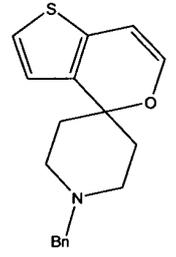
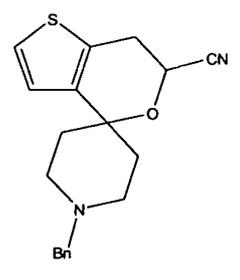
5

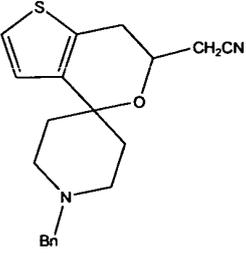
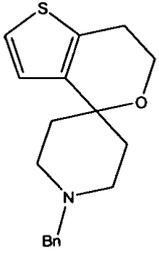
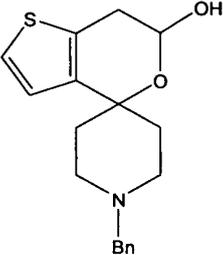
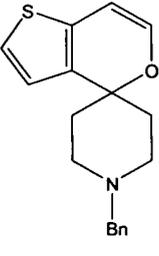
10

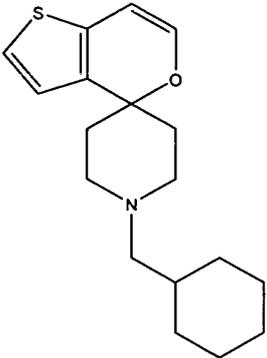
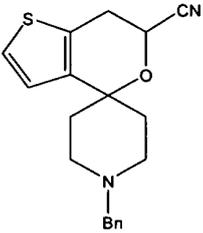
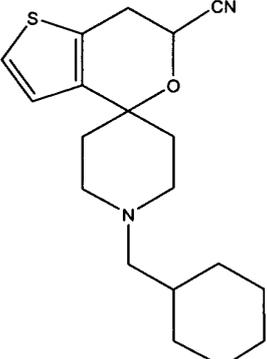
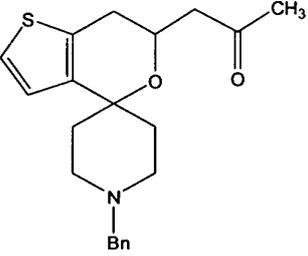
15

20

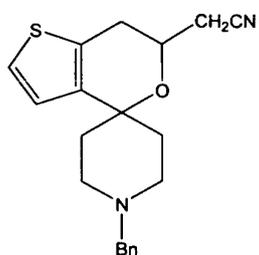
5	6		0.96 ± 0.53	285
10	7		0.96 ± 0.25	78.1 ± 74.0
15	8		4.30 ± 0.44	497 ± 294
20	9		1.64 ± 0.53	460

5	14		2.24 ± 0.99	2970
10	15		2.02 ± 0.61	1040
15	16		1.98 ± 0.89	41.9 ± 43.4
20	17		1.40 ± 0.32	783

5	18		3.14 ± 3.33	6%*
	19		0.31 ± 0.11	9.6 ± 8.7
10	20		3.6 ± 1.16	391
15	21		1.98 ± 0.89	60.8 ± 30.0

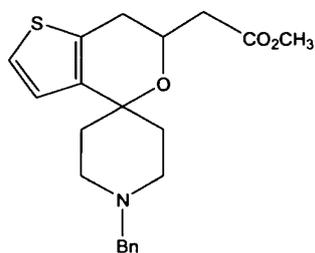
5	21a		1.65 ± 0.15	7.32
10	22		1.40 ± 0.32	783
15	<u>22a</u>		0.46 ± 0.07	25.8 ± 6.9
20	23		9.42 ± 8.0	1610

5

23a 3.14 ± 3.33

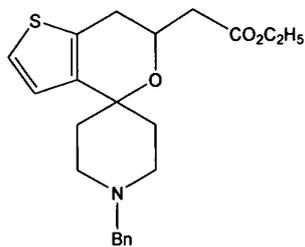
6%

10

24 12.4 ± 1.2

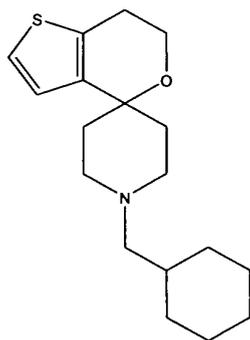
5000

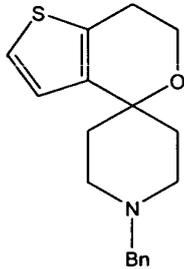
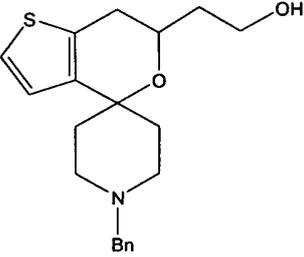
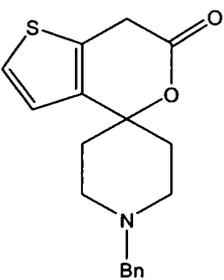
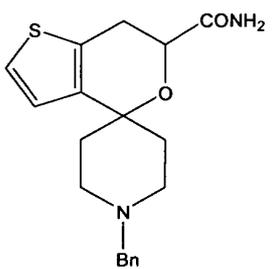
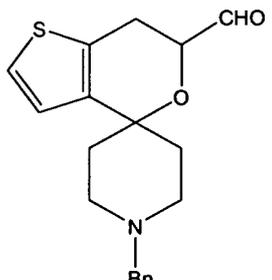
15

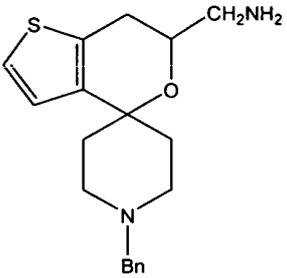
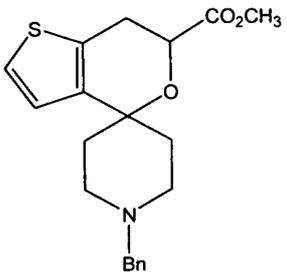
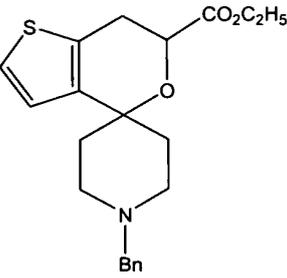
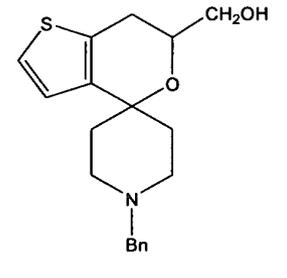
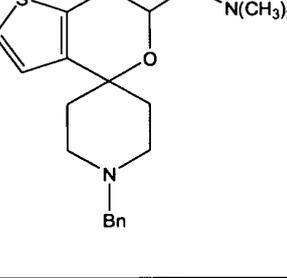
25 20.2 ± 4.9

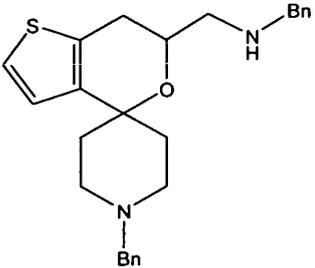
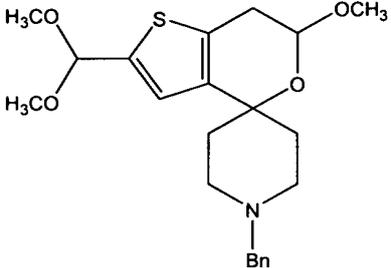
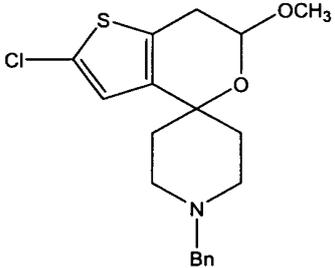
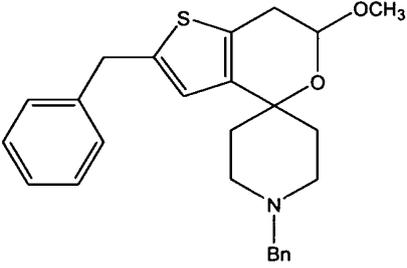
2850

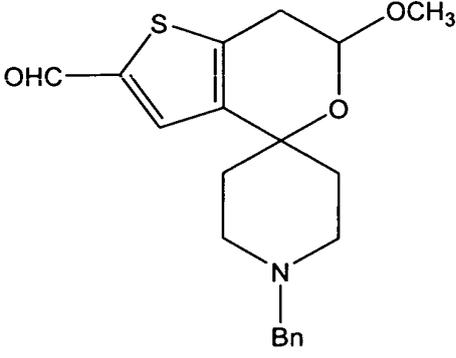
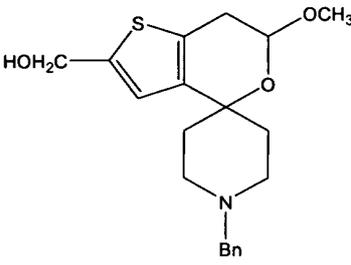
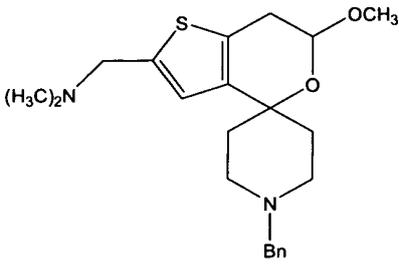
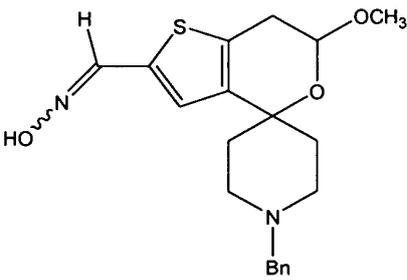
20

26 0.66 ± 0.27 3.27 ± 0.53

5	26a		0.31 ± 0.11	9.6 ± 8.7
10	27		27.1 ± 7.5	11%
15	28		296	0%
15	29		350	63%
20	30			

5	31		98.0	7400
10	32		29.3 ± 5.5	6600
15	33		144	0%
20	34		5.4 ± 2.55	4300
	35		62.5	8100

5 36		196 ± 41.2	621
10 37		2.33 ± 0.65	4280
15 38		1.25 ± 0.11	49%
20 39		3.26 ± 1.15	411

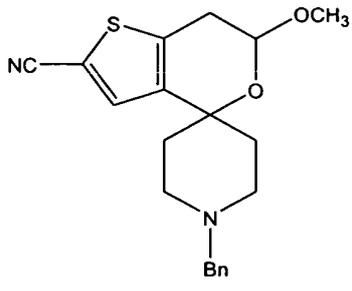
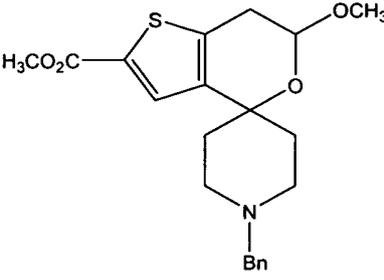
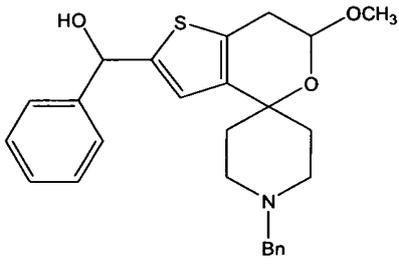
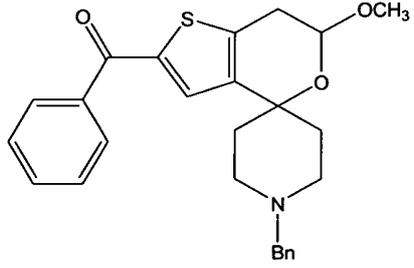
40			
41		5.84 ± 2.03	4650
42		16.8 ± 1.10	898
43		38.5 ± 4.6	2%

5

10

15

20

5	44		1.10 ± 0.15	16%
10	45		10.9 ± 2.2	45%
15	46		3.59 ± 2.51	882 ± 17
15	47		3.74 \pm 2.37	427 \pm 163

Algunos otros resultados obtenidos para Sigma-1 (a través de la versión A) se muestran en la tabla (II).

5

Tabla (II)

Ejemplo	Unión a σ_1 ; Ki [nM]
3	2.4 ± 0.3
5	2.2 ± 0.3
6	1.3 ± 0.5
8	5.5 ± 1.2
9	2.9 ± 0.5
13	2.3 ± 0.4
17	4.5 ± 0.5
19	2.1 ± 0.4

10

15

B) *In vivo*

**EFEECTO SOBRE LA CAPSICINA EN EL DESARROLLO DE LA
ALODINIA MECÁNICA**

20

Este modelo usa los filamentos von-Frey y es un modelo para someter a prueba los efectos o síntomas del dolor neuropático, alodinia etc.

Interés del modelo:

• La inyección de capsicina a animales de laboratorio produce dolor agudo seguido de hiperalgesia/alodinia

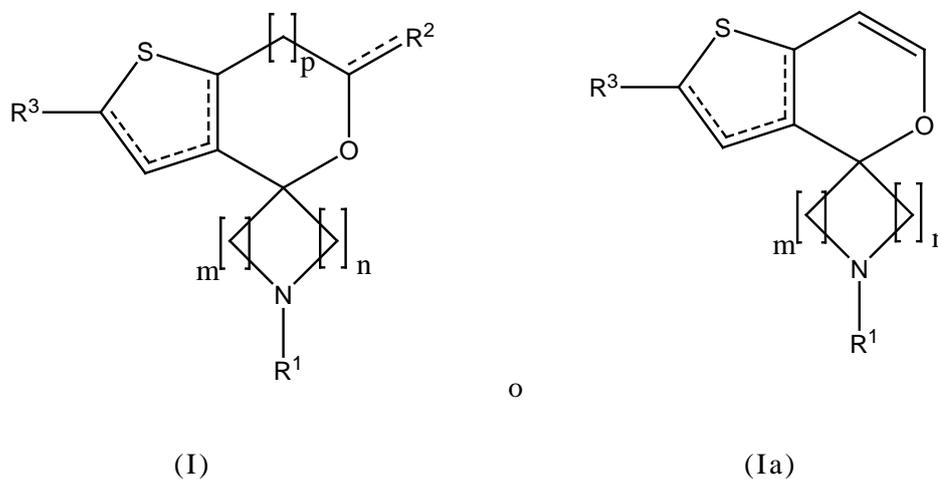
• Los mecanismos implicados en la hiperalgesia y dolor agudo inducido por capsicina se conocen relativamente bien (principalmente la activación de nociceptores periféricos y la sensibilización de neuronas de la médula espinal, respectivamente)

El protocolo de prueba para todas las pruebas con filamentos de Frey: tras la adaptación, en primer lugar se trataron los ratones con el compuesto de prueba (o solvente en los controles). Luego se inyectó de capsicina (DMSO al 1%) en sus patas dando como resultado el desarrollo del dolor en la pata en la que se efectúa. Se trata entonces la pata en la que se efectúa, con un estímulo mecánico y se mide el tiempo de latencia antes de que se retire la pata.

Usando esta prueba farmacológica, los compuestos según el ejemplo 22 y el ejemplo 25 mostraron un claro efecto antialodínico. Se sometieron a prueba a 16 mg/kg i.p. en 8 animales cada uno y respectivamente consiguieron el $45.67 \pm 9.62\%$ y el $44.28 \pm 9.49\%$ de alivio del dolor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula general (I) o (Ia),



10 en las que

m se selecciona de 1, 2 ó 3, n se selecciona de 1, 2 ó 3, y $m + n$ es o bien 3, 4 o bien 5;

p se selecciona de 0 ó 1;

15 las líneas de puntos son o bien un enlace doble o bien un enlace simple;

R^1 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

20

R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_qCN$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4; O-R siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos

monosustituido; =O; $(\text{CH}_2)_s\text{COR}^*$; $(\text{CH}_2)_s\text{NR}^*\text{R}^{**}$; $\text{CONR}^*\text{R}^{**}$; $(\text{CH}_2)_s\text{CO}_2\text{R}^*$;
 $\text{CH}=\text{NOR}^*$; $(\text{CH}_2)_s\text{OR}^*$;

siendo

5 R^* H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R^{**} un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

s 0, 1 ó 2;

10 R^3 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; NO_2 ; SO_3H ; COR''' ; $(\text{CH}_2)_r\text{NR}'\text{R}''$;
 $\text{CO}_2\text{R}'$; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido, estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente
 15 sustituido con OH;

siendo

R' H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

20 R'' un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R''' H; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo opcionalmente al menos monosustituido, un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, o un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

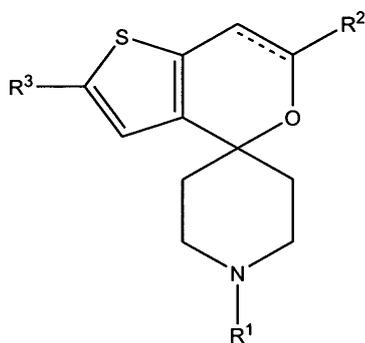
25 r 0, 1 ó 2;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos

de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo;

5 con la condición de que si R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, R^1 no puede ser metilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula general Ic,



10

(Ic)

en la que

15 m se selecciona de 1, 2 ó 3, n se selecciona de 1, 2 ó 3, y $m + n$ es ya sea 3, 4 ó 5;

p se selecciona de 0 ó 1;

las líneas de puntos son o bien un enlace doble o bien un enlace simple;

20 R^1 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un
25 alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_qCN$ siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4; O-R siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_sCOR^*$; $(CH_2)_sNR^*R^{**}$; $CONR^*R^{**}$; $(CH_2)_sCO_2R^*$; CH=NOR*;
 5 $(CH_2)_sOR^*$;

siendo

R^* H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R^{**} un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo o aril-alquilo opcionalmente al menos monosustituido;

s 0, 1 ó 2;

R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; CN; CH(=NOH); NO₂; SO₃H; COR'''; $(CH_2)_rNR'R''$; CH(OR')(OR''); CO₂R'; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH o que forma un grupo C(O)-ceto; o un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido estando el alquilo opcionalmente sustituido con OH;

20 siendo

R' H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

R'' un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

25 R''' H; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo opcionalmente al menos monosustituido, un

heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido, o un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

r 0, 1 ó 2;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente
5 enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo;

con la condición de que si R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, R^1 no puede ser
10 metilo.

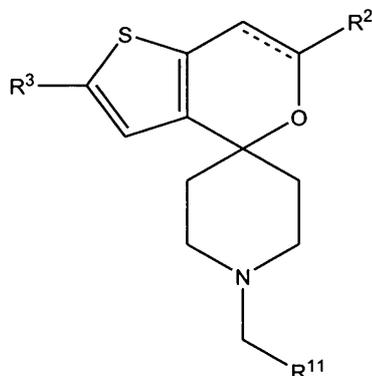
3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R^1 se selecciona de H; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o
15 un alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; u OR siendo R H o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; $(CH_2)_q-CN$, $(CH_2)_q-NH$ -bencilo; $(CH_2)_q-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-R^{22}$ or $(CH_2)_q-C(O)-O-R^{22}$, siendo q 0, ó 1 y siendo R^{22} H; o un
20 grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; CN; CN; CH(=NOH); o un grupo alifático de C_{1-10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; CH_2-R^{33} ; $C(O)-R^{33}$; $C(O)O-R^{33}$; $CHOH-R^{33}$; $CH_2N(R^{33})_2$ siendo R^{33} H; o un grupo alquilo C_{1-6}
25 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un arilo opcionalmente al menos nono-sustituido

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque m y n se seleccionan de 1 ó 2 y m+n se seleccionan de 3 ó 4.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque tiene una fórmula general Id,



(Id)

10 en la que

el enlace con la línea punteada es ya sea un doble o un solo enlace;

R^{11} se selecciona de un grupo alifático de C_{1-9} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un grupo arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo heterociclilo o alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un grupo cicloalquilo o alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido;

15

R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; u OR siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; $(CH_2)_q-$ CN, $(CH_2)_q-NH$ -bencilo; $(CH_2)_q-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-R^{22}$ o $(CH_2)_q-C(O)-O-R^{22}$, siendo q 0, o 1 y R^{22} siendo H; o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

20

R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; CN; $CH(=NOH)$; un grupo alifático de C_{1-10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; CH_2-R^{33} ; $C(O)-R^{33}$; $C(O)O-R^{33}$; $CHOH-R^{33}$; $CH_2N(R^{33})_2$ siendo R^{33} H; un grupo alifático de C_{1-6}

25

lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque R^{11} se selecciona de un grupo alifático de C_{1-9} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; de preferencia es fenilo, p-metoxifenilo, ciclohexilo, tiofeno, bencilo; alquilo de C_{3-7} lineal o ramificado; o alquenilo de C_{3-7} lineal o ramificado.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque R^2 se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, no sustituido o sustituido por al menos uno de OH, F o Cl u OR siendo R H o CH_3 ; $(CH_2)_q-CN$, $(CH_2)_q-NH$ -bencilo; $(CH_2)_q-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-N(R^{22})_2$; $(CH_2)_q-C(O)-R^{22}$ o $(CH_2)_q-C(O)-O-R^{22}$, siendo q 0, o 1 y R^{22} siendo H, CH_3 , o C_2H_5 .

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque R^3 se selecciona de hidrógeno; halógeno; CN; $CH(=NOH)$; un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, no sustituido o sustituido por al menos uno de OH, Cl o F; CH_2-R^{33} ; $C(O)-R^{33}$; $C(O)O-R^{33}$; $CHOH-R^{33}$; $CH_2N(R^{33})_2$ siendo R^{33} H; CH_3 ; C_2H_5 ; o fenilo.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de

- 6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];

- 6'-metoxi-1-(2-feniletil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-(ciclohexilmetil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 5 • 6'-metoxi-1-(3-metilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-enil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-butil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 10 • 6'-metoxi-1-pentil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-octil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 3'-metoxi-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 3'-metoxi-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 15 • 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 20 • 6'-metoxi-1-(tien-2-ilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-bencilespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-carbonitrilo;

- {1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-il}acetonitrilo;
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]; o
- 1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]piran]-6'-ol;
- 5 • 1-(ciclohexilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano];
- 1-(ciclohexilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carbonitrilo
- 1-(1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)acetona
- 10 • Metil-2-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)-acetato
- Etil-2-(1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)acetato
- (Ciclohexilmetil)-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]
- 15 • 2-(1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)etanol
- 1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carboxamida
- 1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-
- 20 carbaldehído
- (1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)metanamina
- Metil-1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carboxilato

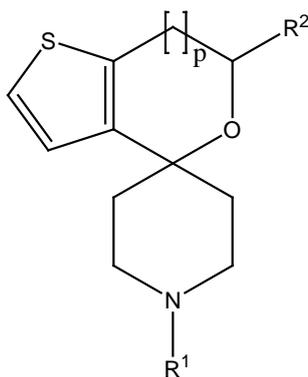
- Etil-1-bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-carboxilato
- (1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)metanol
- 5 • (1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)-N,N-dimetilmetanamina
 - (1-Bencil-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-6'-il)-N-bencil-metanamina
 - (1-Bencil-6'-metoxi-6'7'-dihidroespiro)piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-
- 10 2-carbaldehído-dimetilacetal
 - 1-Bencil-2'-cloro-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]
 - 1,2'-Dibencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]
- 15 • (1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carbaldehído
 - (1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2'-il)-metanol
 - (1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-
- 20 2'-il)-N,N-dimetilmetanamina
 - oxima de (E/Z)-1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carbaldehído
 - 1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carbonitrilo
- 25 • Metil-1-bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-carboxilato

- 1-(1-Bencil-6'-metoxi-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-il)-1-fenilmetanol; o

- 1-(1-Bencil-6'-metoxy-6',7'-dihidroespiro[piperidin-4,4'-tieno[3,2-c]pirano]-2-il)-1-fenilmetanona;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

10 12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene una fórmula general Ib,



15

(Ib)

en la que

20 p se selecciona de 0 ó 1;

 R¹ se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C₁₋₁₈ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquil-heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un

25

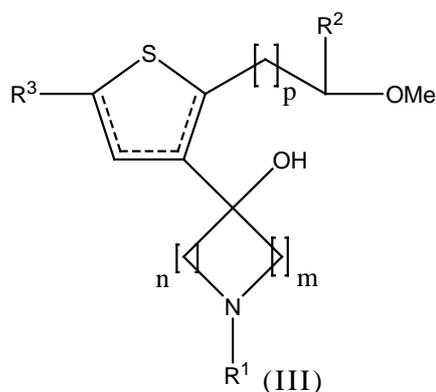
alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; o COOR' siendo R' o bien H o bien alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; (CH₂)_qCN siendo q 0 ó 1; u OR
5 siendo R H o un grupo alifático de C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier
10 relación de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

13. Un procedimiento para la producción del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (III)

15



20 en la que R¹, R², R³, m, n y p son tal como se definen en la reivindicación 1, se hace reaccionar con ácido p-toluensulfónico para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

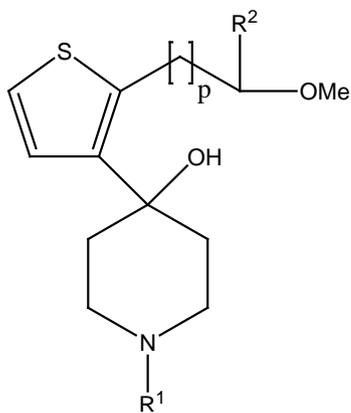
14. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque

25

- R² es OCH₃; y/o
- R³ es H y/o

- p es H.

15. Un procedimiento para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ib, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (IIIb)



10 (IIIb)

en la que R^1 , R^2 y p son tal como se definen en la reivindicación 1, se hace reaccionar con ácido p-toluenosulfónico para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib).

16. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque

- 15
- R^2 es OCH_3 y/o
 - p es 1.

17. El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 12 a 16, caracterizado porque como una etapa siguiente, se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (Ib) en las que R^3 es $C(O)OR'$ con una solución alcalina en agua para formar un compuesto según las fórmulas (I) o (Ib) siendo R^1 H.

20

18. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal, profármaco, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento.

20. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o
5 profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma.

21. El uso de conformidad con la reivindicación 20, en el que la enfermedad es diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles de triglicéridos elevados, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia,
10 hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno esporádico como el familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a las drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina, discinesia
15 tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, estado psicótico, esquizofrenia, inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer.

22. El uso de conformidad con la reivindicación 20, en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor,
20 alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.

23. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.