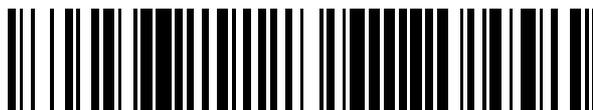


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 677**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2007 E 07724484 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2038287**

54 Título: **Derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] que inhiben el receptor sigma**

30 Prioridad:

21.04.2006 EP 06384007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2013

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
AVDA MARE DE DÉU DE MONTSERRAT 221
08041 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

WÜNSCH, BERNHARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 677 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).

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] que inhiben el receptor sigma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ) y más particularmente a algunos derivados de espiro[benzopirano] y espiro[benzofurano], a los procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia y profilaxis, en particular para el tratamiento de psicosis.

Antecedentes de la invención

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 las proteínas y de otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC), que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de los opioides. A partir de 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 psicosis y trastornos del movimiento tales como

15 distonía y discinesia tardía y trastornos motores asociados con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. y cols., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado de que el conocido ligando del receptor sigma rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos opiáceos benzomorfanos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y

20 (+)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 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos de 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. y cols. *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 de sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. y cols. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93: 8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido una posibilidad de que pueda servir como una unión entre los tres sistemas.

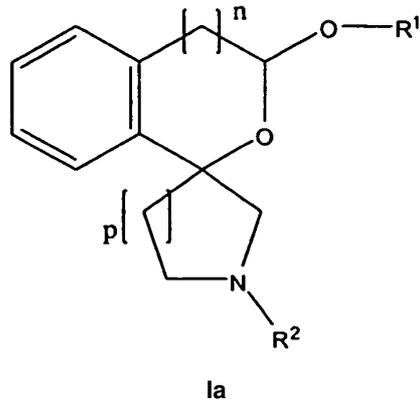
Los compuestos espiro y su síntesis se conocen en la técnica (Patente de los Estados Unidos N.º: 3686186; Patente de los Estados Unidos N.º: 3962259; documento J. Org. Chem., 1975, p. 1427 y siguientes; Patente de los Estados Unidos N.º: 3959475). Se han descrito propiedades analgésicas de compuestos espiro (documento *Archiv. Pharm.*, 1993, p. 513 y siguientes) así como el papel de compuestos espiro como agonistas de adrenorreceptores o nociceptores (documento *J. Med. Chem.*, 1999, p. 4478 y siguientes; documento WO 01/07050; documento WO 00/06545). Algunos compuestos espiro han estado mostrando actuar como ligandos de receptor Y5 de neuropéptidos y de receptores sigma (documentos WO 02/48152, *J. Med. Chem.*, 2002, p. 4923 y siguientes; *J. Med. Chem.*, 2002, p. 438 y siguientes).

40 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.

Sumario de la invención

45 Los autores de la invención han encontrado ahora una familia de derivados de espiro[benzopirano] y espiro[benzofurano] estructuralmente diferentes que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma.

La invención se refiere a compuestos de fórmula general la.



en la que

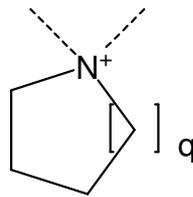
n se selecciona de 0 o 1;

5 p se selecciona de 1 o 2

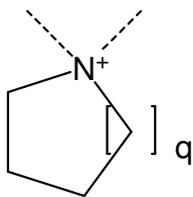
R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆

R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₁₋₆, heteroarilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo, arilo y heterociclilo opcionalmente al menos monosustituidos;

10 o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



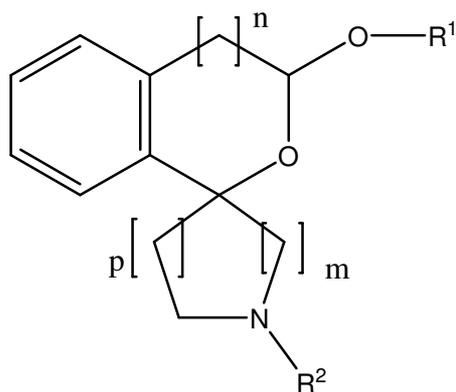
o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



15

Todos los compuestos de acuerdo con la fórmula la como se representa anteriormente caen también dentro de la fórmula general I como se representa más adelante. Por lo tanto cualquier mención de compuestos de fórmula I se aplica también a los compuestos de fórmula la.

Una realización no reivindicada de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general I:



(I)

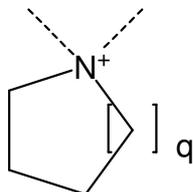
en la que

m se selecciona de 1 o 2, p se selecciona de 1 o 2 y m + p es bien 2 o bien 3;

5 n se selecciona de 0 o 1;

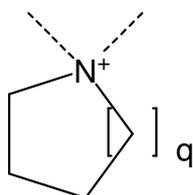
R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo, sustituido o no sustituido;

10 R² se selecciona de hidrogeno; alquilo C₁₋₁₈, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; heteroarilo o alquil-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituidos; cicloalquilo o alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):

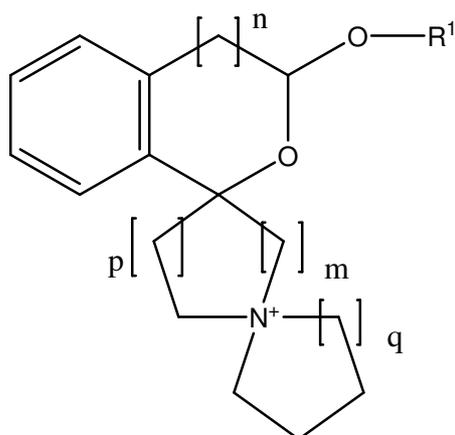


15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

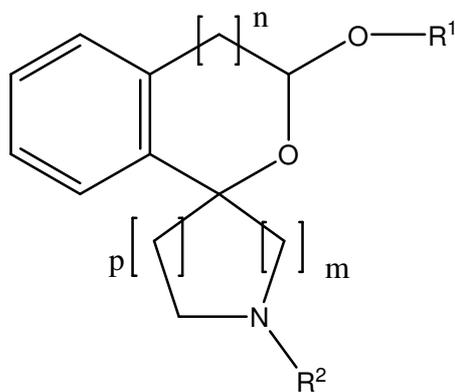
Específicamente si R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



20 esto significa que el compuesto de fórmula general I se convierte en un compuesto según la fórmula general Xa (con q siendo 1 o 2):



Una realización no reivindicada de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I)



(I)

5

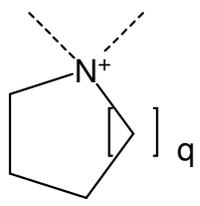
en la que

m se selecciona de 1 o 2, p se selecciona de 1 o 2 y m + p es bien 2 o bien 3;

n se selecciona de 0 o 1;

10 R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo, sustituido o no sustituido; R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₈, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo o alquil-heteroarilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido,

o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



15

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

20 En el contexto de esta invención el grupo alifático o radical alifático incluye alquilo, alqueno y alquino.

En el contexto de esta invención, se entiende que el radical o grupo alquilo significa hidrocarburos saturados e insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos. Los grupos alqueno y alquino, por otro lado, incluyen grupos como por ejemplo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, mientras que el alquilo saturado engloba por ejemplo, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. En estos radicales, alquilo C_{1-2} representa alquilo C1 o C2, alquilo C_{1-3} representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C_{1-4} representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C_{1-5} representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C_{1-6} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C_{1-7} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C_{1-8} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C_{1-10} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C_{1-18} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimeteleto, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si está sustituido también CHF_2 , CF_3 o CH_2OH etc.

En el contexto de esta invención se entiende que grupo o radical cicloalquilo significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos) (sin heteroátomos en el anillo) que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos. Además, cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C_{3-5} representa 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 o C6 y cicloalquilo C_{5-7} representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Sin embargo, cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferentemente monoinsaturados también caen en particular dentro del término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferentemente ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo.

En el contexto de esta invención se entiende que alquil-cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo C_{1-6} (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C_{1-6} está siempre saturado y no sustituido y es lineal o ramificado. Más preferentemente en el contexto de esta invención se entiende que alquil-cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo –opcionalmente el menos monosustituido– que está conectado al armazón de una fórmula general dada por $(\text{CH}_2)_n$ por ejemplo $(\text{CH}_2)_{1-6}$; es decir un grupo alquileo. Así ello puede expresarse también como cicloalquilo $(\text{CH}_2)_{1-6}$. Los ejemplos incluyen ciclopropilo $(\text{CH}_2)_{1,2}$, 2-metilciclopropilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, ciclopropilmetilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, ciclobutilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, ciclopentilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, ciclopentilmetilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, ciclohexilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, cicloheptilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, ciclooctilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$ y adamantilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$.

En relación al grupo alquilo o alifático -a menos que se defina lo contrario- se entiende en el contexto de esta invención que el término sustituido significa la sustitución de al menos un radical de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH, e incluyen radicales "mono-" (sustituidos una vez) o "polisustituidos" (sustituidos más de una vez). Se entenderá que "polisustituidos" significa que la sustitución tiene efecto varias veces tanto en átomos diferentes como iguales con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo, tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF_3 , o en lugares diferentes, como en el caso de por ejemplo $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. "Opcionalmente al menos monosustituido" quiere decir bien "monosustituido", bien "polisustituido" o bien –si la opción no se cumple– "no sustituido".

Se entiende que el término $(\text{CH}_2)_{3-6}$ (un alquileo) significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; se entiende que $(\text{CH}_2)_{1-6}$ significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; se entiende que $(\text{CH}_2)_{1-4}$ significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, se entiende que $(\text{CH}_2)_{4-5}$ significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etc.

Se entiende que un radical o grupo 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 antraceno, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.

En el contexto de esta invención se entiende que alquil-arilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través un grupo alquilo C_{1-6} (véase anteriormente), mientras que el grupo alquilo C_{1-6} está siempre saturado y no sustituido y es lineal o ramificado. Más preferentemente en el contexto de esta invención se entiende que alquil-arilo significa un grupo arilo –opcionalmente al menos monosustituido– que está conectado al armazón de una fórmula general dada por $(\text{CH}_2)_n$ por ejemplo $(\text{CH}_2)_{1-6}$; es decir un grupo alquileo. Así ello también puede expresarse como arilo $(\text{CH}_2)_{1-6}$. Los ejemplos incluyen fenilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$, por ejemplo bencilo, o naftilo $(\text{CH}_2)_{1,6}$.

Se entiende que grupo o radical heterociclilo significa sistemas de anillo 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 estar 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-heterociclilo 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 está siempre saturado y no sustituido y lineal o ramificado. Más preferentemente en el contexto de esta invención se entiende que alquil-heterociclilo significa un grupo heterociclilo –opcionalmente al menos monosustituido- que está conectado al armazón de una fórmula general dada por (CH₂)_n por ejemplo (CH₂)₁₋₆; es decir un grupo alquileo. Así ello también puede expresarse como heterociclilo (CH₂)₁₋₆. Los ejemplos incluyen furano (CH₂)₁₋₆, benzofurano (CH₂)₁₋₆, tiofeno (CH₂)₁₋₆, benzotiofeno (CH₂)₁₋₆, pirrol (CH₂)₁₋₆, piridina (CH₂)₁₋₆, pirimidina (CH₂)₁₋₆, pirazina (CH₂)₁₋₆, quinolina (CH₂)₁₋₆, quinolina (CH₂)₁₋₆, ftalazina (CH₂)₁₋₆, benzo (CH₂)₁₋₆-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol (CH₂)₁₋₆, indol (CH₂)₁₋₆, benzotriazol (CH₂)₁₋₆, benzodioxolano (CH₂)₁₋₆, benzodioxano (CH₂)₁₋₆, carbazol (CH₂)₁₋₆ y quinazolina (CH₂)₁₋₆.

En relación a arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, se entiende que sustituido significa -a menos que se defina lo contrario- sustitución del sistema de anillo de arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, con R_x y R_y siendo independientemente bien H o bien 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 alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido. "Sustituido" incluye radicales "mono-" (sustituidos una vez) o "polisustituidos" (sustituidos más de una vez). Se entenderá que "polisustituido" significa que el reemplazo tiene lugar tanto en átomos diferentes como en átomos iguales con sustituyentes iguales o diferentes. "Opcionalmente al menos monosustituido" quiere decir bien "monosustituido", bien "polisustituido" o bien -si la opción no se cumple- "no sustituido".

Se entiende que el término "sal" significa cualquier forma del compuesto activo usado según 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 por interacciones iónicas.

El término "sal fisiológicamente aceptable" significa, en el contexto de esta invención cualquier sal que se tolere fisiológicamente (significando la mayoría del tiempo que no sea tóxica, especialmente no provocado por el contraión) si se usa apropiadamente para un tratamiento especialmente si se usa 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 según la invención -normalmente un ácido (desprotonado)- como un anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos se prefieren particularmente y también aquellas con NH₄, pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, (mono) o (di)potásicas, magnésicas o cálcicas.

Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y se entiende en el contexto de esta invención que significan sales de al menos uno de los compuestos usados según la invención -normalmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno- como el catión con al menos un anión que se tolera fisiológicamente, -especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos-. Por esto se entiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del compuesto activo en particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente -especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos-. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son 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 bien como 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 procedimientos de solvatación. Solvatos apropiados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Se entiende que el término "solvato" según esta invención significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto se haya unido a otra molécula por medio de enlaces no covalentes (lo más probablemente un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos por ejemplo, metanolato.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y engloba aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados se les ocurrirán fácilmente a los expertos en la materia 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, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Ejemplos de procedimientos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo dado se conocen por los expertos en la materia y se pueden encontrar por ejemplo en Krogsgaard-Larsen y cols. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril de 2002).

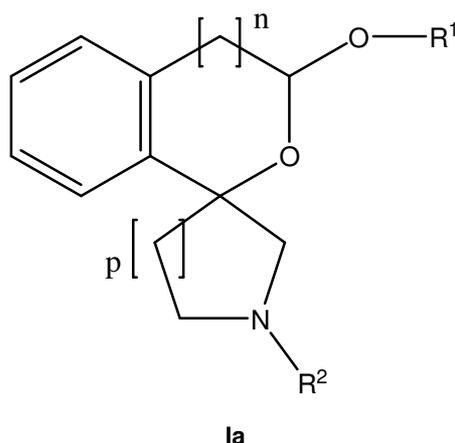
A menos que se establezca lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que solo difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras salvo por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o por 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 fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Se entiende por forma farmacéuticamente aceptable, entre otras cosas, tener un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable que excluye aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes y no incluir ningún material considerado como tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferentemente superiores al 50 %, más preferentemente superiores al 70 % y lo más preferentemente superiores al 90 %. En una realización preferida, ello es superior al 95 % del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

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

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

En otra realización preferida de la invención, el compuesto según la invención tiene una fórmula general Ia,



en la que

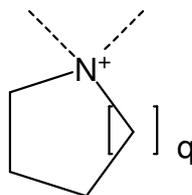
n se selecciona de 0 o 1;

p se selecciona de 1 o 2;

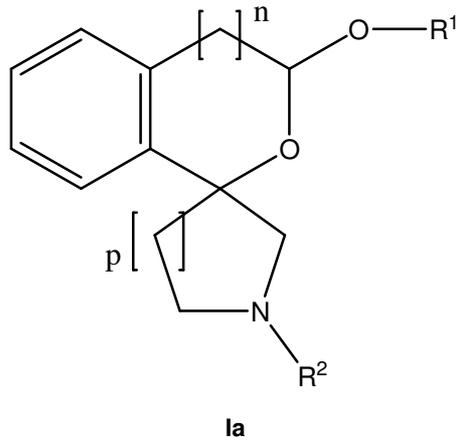
R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₈, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo;

o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



En otra realización preferida de la invención el compuesto de acuerdo con la invención tiene una fórmula general Ia,



en la que

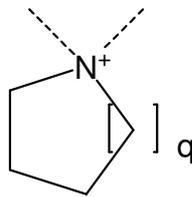
n se selecciona de 0 o 1;

5 p se selecciona de 1 o 2;

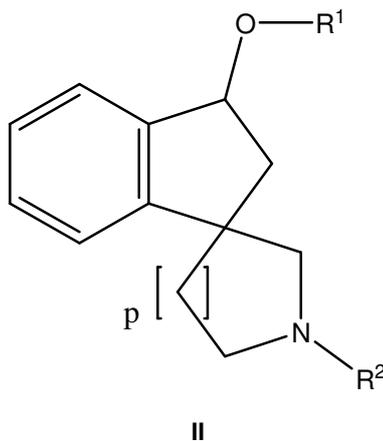
R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al menos monosustituidos;

10 o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención tiene una fórmula general II,



15

en la que

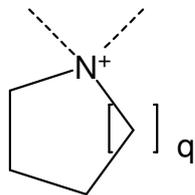
p se selecciona de 1 o 2;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

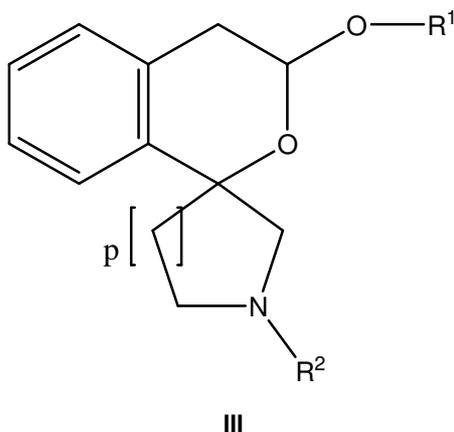
20 R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al

menos monosustituidos;

o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



5 En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención tiene una fórmula general III,



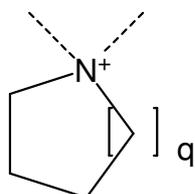
en la que

p se selecciona de 1 o 2;

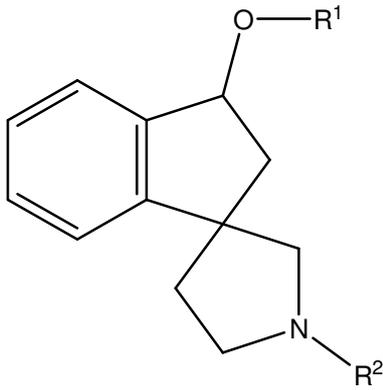
10 R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heterocicilo opcionalmente al menos monosustituidos;

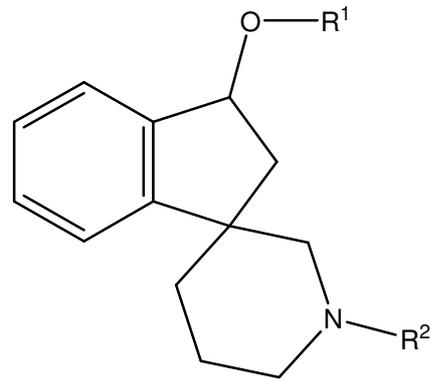
15 o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención tiene cualquiera de las fórmulas generales IIa o IIb,



IIa



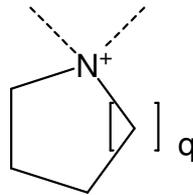
IIb

en las que

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

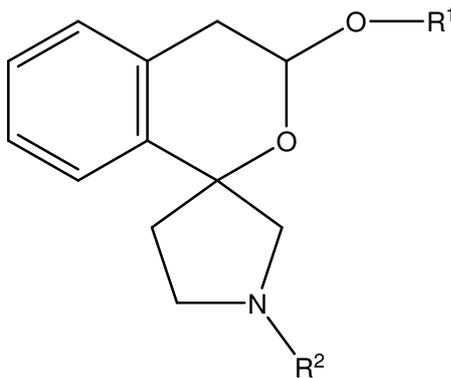
- 5 R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al menos monosustituidos;

o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):

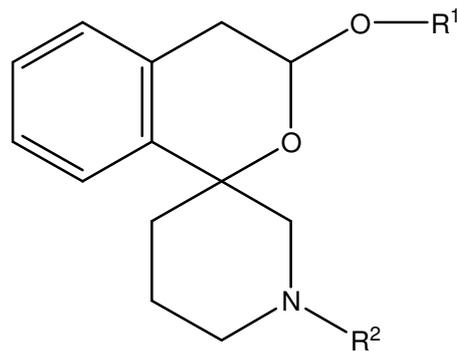


10

En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención tiene una cualquiera de las fórmulas generales IIIa o IIIb,



IIIa



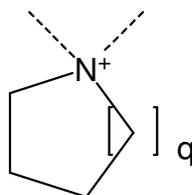
IIIb

15 en la que

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al menos monosustituidos;

- 20 o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención se caracteriza porque R^1 se selecciona de H, CH_3 o C_2H_5 , especialmente R^1 se selecciona de CH_3 .

5 En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención se caracteriza porque R^2 se selecciona de

hidrógeno, grupo alifático C_{1-18} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituidos, heteroarilo o alquil-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituidos;

10 preferentemente R^2 se selecciona de hidrógeno, grupo alifático C_{1-18} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquil-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido.

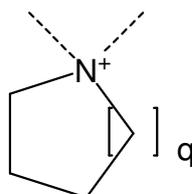
En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención se caracteriza porque R^2 se selecciona de

15 hidrógeno; grupo alifático C_{4-12} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo $(CH_2)_{1-6}$ opcionalmente al menos monosustituido, alquil-heteroarilo $(CH_2)_{1-6}$ opcionalmente al menos monosustituido;

preferentemente R^2 se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C_{4-10} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; arilo $(CH_2)_{1-4}$ opcionalmente al menos monosustituido, heteroarilo $(CH_2)_{1-4}$ opcionalmente al menos monosustituido;

20 más preferentemente R^2 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{4-10} opcionalmente al menos monosustituido, lineal; arilo $(CH_2)_{1-4}$ opcionalmente al menos monosustituido; alquil $(CH_2)_{1-4}$ -heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido.

25 En otra realización preferida de la invención, el compuesto según la invención se caracteriza porque R^2 forma junto con el nitrógeno unido un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención se caracteriza porque el compuesto se selecciona de

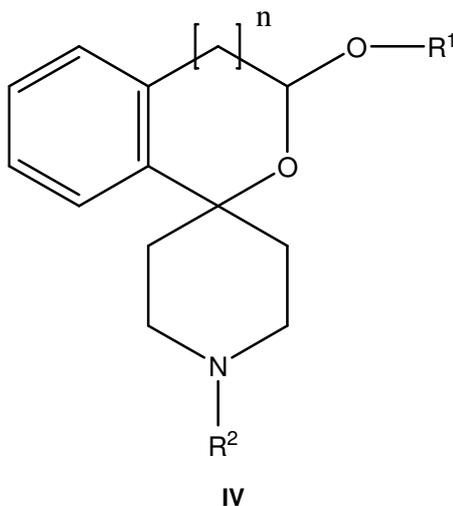
- 1'-Bencil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (1) (2)
- 30 3-Metoxi-1'-(2-feniletíl)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (4) (5)
- 3-Metoxi-1'-(3-fenilpropil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (6) (7)
- 3-Metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (8) (9)
- 1'-Butil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (10) (11)
- 1'-Hexil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (12) (13)
- 35 3-Metoxi-1'-octil-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (14) (15)
- 1'-Decil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (16) (17)

- 1'-Bencil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (18)
 3-Metoxi-1'-(2-feniletíl)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (20)
 3-Metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (21)
 1'-Butil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (22)
 5 3-Metoxi-1'-octil-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (23)
 1'-Bencil-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (25)
 3-Metoxi-1'-(2-feniletíl)-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (27)
 3-Metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (28)
 1'-Butil-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (29)
 10 3-Metoxi-1'-octil-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (30)
 N,N-Ciclobutil-3-metoxi-3*H*-espiro[bromuro de [2]benzofuran-1,3'-pirrolidinio] (31) o
 1'-(4-(1*H*-imidazol-1-il)-butil)-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (34);

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

15

En otra realización preferida de la invención el compuesto según la invención tiene una fórmula general IV,



20 en la que

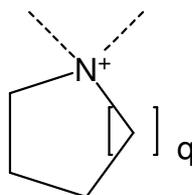
n se selecciona de 0 o 1;

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

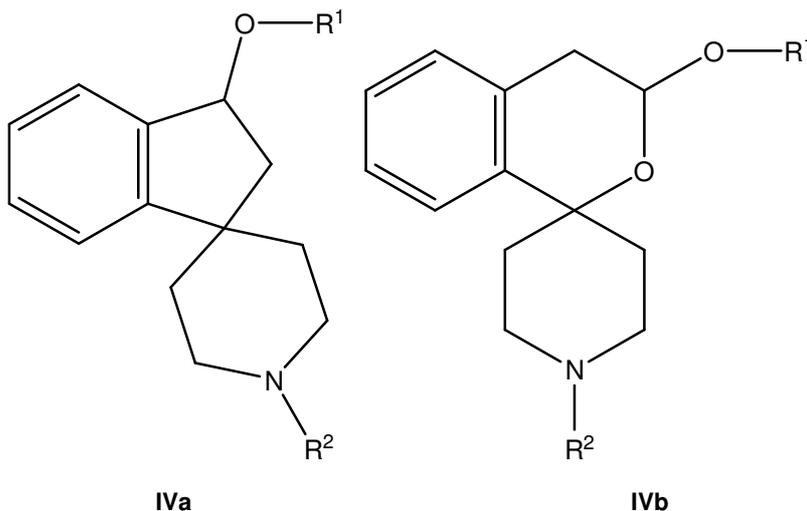
R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido; alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al menos monosustituidos;

25 o

R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



En otra realización no reivindicada de la invención según la fórmula general IV, el compuesto según la invención tiene una cualquiera de las fórmulas generales IVa y IVb,



5

en la que

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido; alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclilo.

10 con la condición de que

si n es 0 y R¹ es H o CH₃,

R² no es CH₂-C₆H₅ y

si n es 1 y R¹ es H, CH₃ o C₂H₅,

R² no es CH₂-C₆H₅, (CH₂)₂-C₆H₅, (CH₂)₃-C₆H₅, (CH₂)₄-C₆H₅, CH₃, H, o C₆H₅.

15 En otra realización no reivindicada de la invención, el compuesto según la invención según la fórmula general IV se caracteriza porque R¹ se selecciona de H, CH₃ o C₂H₅, especialmente R¹ se selecciona de CH₃.

En otra realización no reivindicada de la invención según la fórmula general IV, el compuesto según la invención se caracteriza porque R² se selecciona de

20 hidrógeno, grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido saturado e insaturado; lineal o ramificado; arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; heteroarilo o alquil-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituidos;

preferentemente R² se selecciona de alquilo C₄₋₁₂ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado.

25 En otra realización no reivindicada de la invención según la fórmula general IV el compuesto según la invención se caracteriza porque R² se selecciona de

hidrógeno, grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido saturado e insaturado; lineal o ramificado; arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; heteroarilo o alquil-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido.

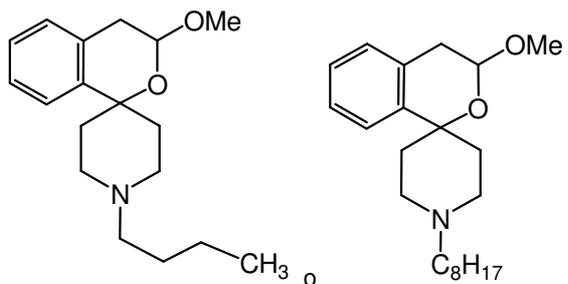
En otra realización no reivindicada de la invención según la fórmula general IV el compuesto según la invención se

caracteriza porque R^2 se selecciona de alquilo C_{4-12} , saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, preferentemente alquilo C_{4-10} , saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, lo más preferentemente alquilo C_{4-10} , saturado, lineal, sustituido o no sustituido.

- 5 En otra realización no reivindicada de la invención según la fórmula general IV el compuesto según la invención se caracteriza porque el compuesto se selecciona de

N,N-Ciclobutil-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,4'-pirrolidinio] (32),

1'-(4-(1*H*-imidazol-1-il)-butil)-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidina] (35); o



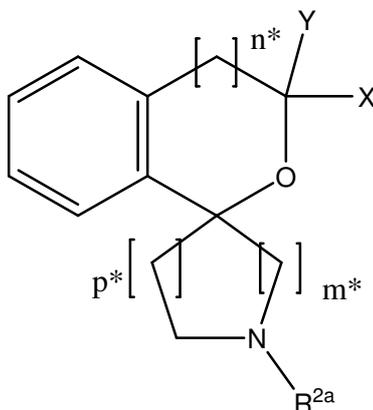
- 10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente del mismo,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

En general los procedimientos se describen más adelante en la parte experimental. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos convencionales.

- 15 Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, por procedimientos 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 por técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o por resolución.

- 20 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 disolvente también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar formas polimórficas diferentes, se pretende que la invención englobe todas esas formas.

- 25 En un sentido más amplio, la invención también se refiere a un grupo de compuestos según la fórmula general V (englobando los compuestos de fórmula I)



V

en la que

m^* se selecciona de 1 o 2, p^* se selecciona de 1 o 2 y $m^* + p^*$ es bien 2 o bien 3;

n* se selecciona de 0 o 1;

X es H, mientras que Y se selecciona de CN; H; alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo, sustituido o no sustituido; alquil C₁₋₆-C(O)-OH, alquil C₁₋₆-C(O)H, C(O)-O-alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil C₁₋₆-C(O)-NH₂ o alquil C₁₋₆-C(O)-NH-alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil C₁₋₆-NH₂ o alquil C₁₋₆-NH-alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil C₁₋₆-CN, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; u O-R^{1a},

5

con R^{1a} seleccionándose de H; alquilo C₁₋₆, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo, sustituido o no sustituido;

o

10 X e Y juntos forman =O;

R^{2a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₈, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; arilo o alquil-arilo, sustituido o no sustituido; heteroarilo o alquil-heteroarilo, sustituido o no sustituido; cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, sustituido o no sustituido;

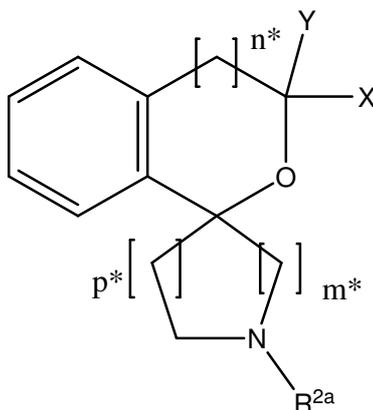
15

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

20

El procedimiento de producción de compuestos según la fórmula general V que van más allá de la fórmula I, especialmente en relación con X e Y, puede derivarse análogamente de Maier et Wünsch; J. Med. Chem. 2002, 45, 438-448 o Maier et Wünsch; J. Med. Chem. 2002, 45, 4923-4930, incluidos aquí completamente por referencia.

Otra realización no reivindicada de la invención son compuestos según la fórmula general V)



V

en la que

25 m* se selecciona de 1 o 2, p* se selecciona de 1 o 2 y m* + p* es bien 2 o bien 3;

n* se selecciona de 0 o 1;

X es H, mientras que Y se selecciona de CN; H; alquilo C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; grupo alifático C₁₋₆-C(O)-OH, grupo alifático C₁₋₆-C(O)H, C(O)-O-grupo alifático C₁₋₆ o grupo alifático C₁₋₆-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; grupo alifático C₁₋₆-C(O)-NH₂ o grupo alifático C₁₋₆-C(O)-NH-grupo alifático C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; grupo alifático C₁₋₆-NH₂ o grupo alifático C₁₋₆-NH-grupo alifático C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; grupo alifático C₁₋₆-CN, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; u O-R^{1a},

30

con R^{1a} seleccionándose de H; grupo alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo, sustituido o no sustituido; alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ;

35

o

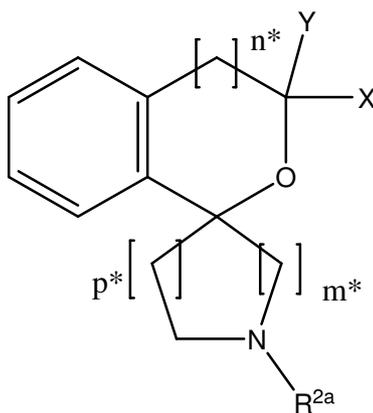
X e Y juntos forman =O;

R^{2a} se selecciona de hidrógeno, grupo alifático C₁₋₁₈, saturado e insaturado, lineal o ramificado; sustituido o insustituido; alquil-aril-arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; heteroarilo o alquil-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido; cicloalquilo o alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, sustituido o insustituido;

5

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

10 Una realización no reivindicada de la invención son compuestos según la fórmula general V



V

en la que

m* se selecciona de 1 o 2, p* se selecciona de 1 o 2 y m* + p* es bien 2 o bien 3;

15 n* se selecciona de 0 o 1;

X es H, mientras que Y se selecciona de CN; H; grupo alifático C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; grupo alifático C₁₋₆-C(O)-OH, grupo alifático C₁₋₆-C(O)H, C(O)-O-grupo alifático C₁₋₆ o grupo alifático C₁₋₆-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; grupo alifático C₁₋₆-C(O)-NH₂ o grupo alifático C₁₋₆-C(O)-NH-grupo alifático C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; grupo alifático C₁₋₆-NH₂ o grupo alifático C₁₋₆-NH-grupo alifático C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; grupo alifático C₁₋₆-CN, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; u O-R^{1a},

20

con R^{1a} seleccionándose de H; grupo alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; alquil-arilo, sustituido o no sustituido; alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido ;

25 o

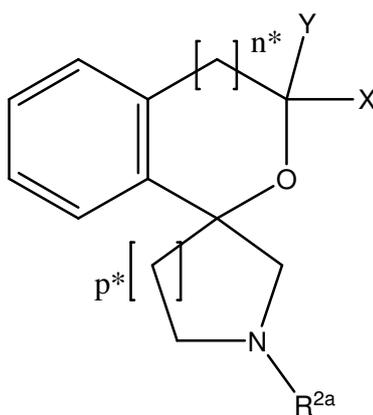
X e Y juntos forman =O;

R^{2a} se selecciona de hidrógeno, grupo alifático C₁₋₁₈, saturado e insaturado, lineal o ramificado; sustituido o insustituido; alquil-aril-arilo o alquil-arilo opcionalmente al menos monosustituido; heteroarilo o alquil-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido; cicloalquilo o alquil-cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido, sustituido o insustituido;

30

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

35 Preferentemente, estos compuestos no reivindicados según la fórmula V se describen por la fórmula VI



VI,

en la que n^* , p^* , X, Y y R^{2a} tienen el mismo significado según se describe anteriormente.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención o una sal, un profármaco, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. 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, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

10 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

15 En una realización preferida las composiciones farmacéuticas están en forma oral, bien sólida o bien líquida. Formas de dosificación apropiadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la materia tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; agentes de carga, 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.

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

25 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral tal como las soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Se pueden usar excipientes adecuados tales como agentes voluminizadores, agentes tamponantes o tensioactivos.

30 Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos habituales tales como los descritos o referidos en las farmacopeas española y de los EE.UU. y textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser por cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades a tratarse.

35 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 esté tratando y del peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces diarias, con dosis diarias totales normales en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

40 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 para la administración al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención en la fabricación de un

medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por los receptores sigma. Una realización preferida de esto es este uso cuando la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno esporádico como el 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 que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, depresión, estrés, afección psicótica, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunitarias o cáncer.

Una realización preferida de esto es este uso en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.

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

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

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento o evitación de una enfermedad mediada por receptores sigma, procedimiento que comprende administrar a un paciente que necesite un tratamiento tal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se definió anteriormente o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por receptores sigma que se pueden tratar están 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 el 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 que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, 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 autoinmunitarias 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, caquexia o diabetes de tipo II, preferentemente diabetes de tipo II provocada por obesidad. Los compuestos de la invención también pueden emplearse como herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

EJEMPLOS:

Parte experimental general (procedimientos y equipamiento de la síntesis y análisis)

Todos los disolventes usados para la síntesis eran de calidad p.a.

La separación de mezclas de sustancias usando cromatografía en capa fina se realizó en placas de vidrio laminadas mediante gel de sílice. El análisis de las placas se realizó después del tratamiento con gas de yodo o incubación con reactivo de Dragendorff sometido a luz UV.

Por regla general los productos sintetizados se purificaron usando cromatografía ultrarrápida.

Los puntos de fusión se midieron usando capilares. Como a veces los productos eran mezclas de diastereoisómeros, el punto de fusión tuvo que expresarse como un intervalo.

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

Los espectros de RMN se midieron usando Mercury-400BB (Fa. Varian) a una temperatura de 21 °C. δ , medido en ppm, se basa en la señal de TMS medida en comparación con la señal residual (CHCl_3) del disolvente (CDCl_3):

Espectroscopia de RMN de ^1H :

$$\delta (\text{TMS}) = \delta (\text{CHCl}_3) - 7,26$$

Espectroscopía de RMN de ^{13}C :

$$\delta (\text{TMS}) = \delta (\text{CHCl}_3) - 77,0$$

Los espectros de masa (EM) se midieron usando la GCQ Finnigan MAT (Fa. Finnigan) con Xcalibur Versión 1.1. El procedimiento de ionización se muestra entre paréntesis: EI = ionización electrónica (70 eV); CI = ionización química (isobutano o NH_3 , 170 eV).

El análisis elemental se realizó con VarioEL (Fa. Elementar).

Antes de usar HPLC se midió la absorción máxima de las sustancias usando los espectros de UV/Vis realizados con un 50Bio Cary Spektrophotometer (Fa. Varian).

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

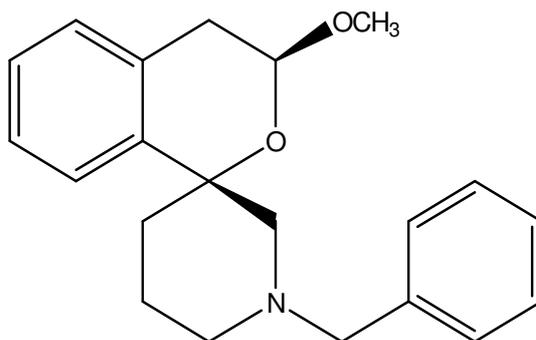
La síntesis se llevó a cabo en el microondas sintético Discover (Fa. CEM).

Algunas reacciones se llevaron a cabo usando gas protector.

Las reacciones a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se llevaron a cabo en un baño de acetona en un vaso Dewar.

Ejemplo 1:

Síntesis de *cis*-1'-bencil-3-metoxi-3,4-dihidrospiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Se suspendió tricloruro de Cer (138 mg, 0,56 mmol) en 3 ml de THF en nitrógeno y se agitó durante 2 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se disolvió dimetilacetal de 2-(2-bromofenil)acetaldehído (130 mg, 0,53 mmol) en THF (3 ml) y se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A esta solución se le añadió lentamente 0,34 ml de *n*-butil-litio, 1,6 M en hexano (0,55 mmol) y se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió la solución de acetal junto con 2 ml de THF eliminando cualesquiera residuos a la suspensión de Cer. Después de 1 h agitando a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió 1-bencilpiperidin-3-ona (94,6 mg, 0,50 mmol) disuelta en THF (2 ml) y se agitó 2 h más a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después de terminar la reacción se añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla de reacción se extrajo 6 veces usando éter dietílico. Las fases de éter se lavaron 2 veces con H_2O . Después, la fase orgánica se extrajo seis veces con solución de HCl al 5 % y la fase de HCl se lavó dos veces con éter. A la fase de H_2O se añadió lentamente KOH sólido hasta que se alcanzó un $\text{pH} > 9$. A continuación, la fase de H_2O se extrajo seis veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó dos veces con agua. A continuación la fase se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró y redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con lo que también se separaron los diastereómeros (2 cm, 5 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, **(1)**: $R_f = 0,38$, **(2)**: $R_f = 0,20$). Rendimiento 46,9 mg (al 29 %).

(Ejemplo 1): aceite ligeramente amarillo

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (323,4)

E: Calculado: C 77,99; H 7,79; N 4,33

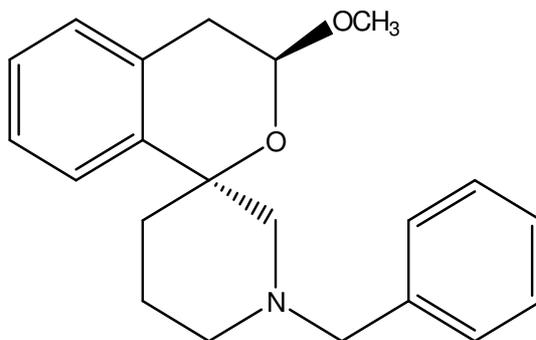
Hallado: C 77,89; H 8,06; N 4,04.

EM (EI): m/z (%) = 323 [M^+], 292 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 263 [$\text{M}^+ - \text{OCHOCH}_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923 (v C-H); 1451 (δ - CH_2 -); 1385 (δ - CH_3); 1076, 1034 (v C-O); 753, 697 (δ C-H benceno monosust.).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 1,60-1,66 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,81-1,87 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,92-1,98

(m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,00-2,04 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,10-2,15 (m, 1 H, $(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2$), 2,85-3,06 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (1 H), $(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2$ (1 H), ArCH_2CH (2 H)), 3,99-3,72 (dd, $J = 112, 1/13, 3$ Hz, 2 H, NCH_2Ph), 4,79 (t, $J = 3, 9$ Hz, ArCH_2CH), 7,05-7,33 (m, 9 H, aromat. H).

Ejemplo 2:5 **Síntesis de *trans*-1'-bencil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]**

Realizado como en el ejemplo 1 con este diastereómero separándose en la HPLC.

Ejemplo 2: aceite ligeramente amarillo

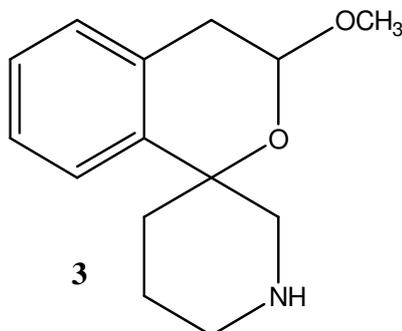
10 E: Calculado: C 77,99; H 7,79; N 4,33

Hallado: C 77,73; H 8,04; N 4,10.

EM (EI): m/z (%) = 323 [M^+], 292 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 263 [$\text{M}^+ - \text{OCHOCH}_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2921 (v C-H); 1452 (δ $-\text{CH}_2-$); 1385 (δ $-\text{CH}_3$); 1076 (v C-O); 754, 690 (δ C-H benceno monosust.).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 1,55-1,67 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,91-2,18 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (2 H), $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}$ (1 H)), 2,44-2,48 (m, 1 H, $(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2$), 2,83-3,04 (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}$ (1 H), $(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2$ (1 H), ArCH_2CH (2 H)), 3,44 (s, 3 H, CHOCH_3), 3,58 (dd, $J = 32, 3/13, 2$ Hz, 2 H, NCH_2Ph), 4,98 (t, $J = 3, 5$ Hz, 1 H, ArCH_2CH), 7,07-7,39 (m, 9 H, aromat. H).

Ejemplo 3:20 **Síntesis de *cis* y *trans*-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]**

La mezcla de compuestos (1/2) (734 mg, 2,27 mmol) se disolvió en 12 ml de metanol en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron formiato de amonio anhidro (716 mg, 11,3 mmol) y paladio sobre carbón (145 mg, al 10 %) en forma anhidra. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se filtró. El disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, metanol:amoniacado = 98:2, $R_f = 0,69$).

Sólido blanco, Pf. 54-58 °C, rendimiento 480 mg (91 %).

$C_{14}H_{19}NO_2$ (233,3)

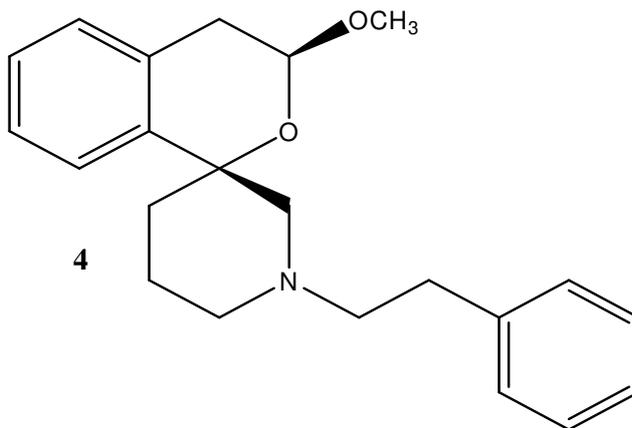
EM (EI): m/z (%) = 233 [M^+], 202 [$M^+ - OCH_3$], 190 [$M^+ - NH(CH_2)_2$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933 (ν C-H); 1442 (δ - CH_2 -); 1386 (δ - CH_3); 1075, 1055 (ν C-O); 752 (δ C-H).

5 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,54-1,58 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH_2N$), 1,79-2,04 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2N$ (1 H), $CH_2(CH_2)_2N$ (2 H), $(CH_2)_2CH_2N$ (1 H)), 2,15-2,19 (m, 1 H, $(CH_2)_2CH_2N$), 2,66-2,78 (m, 1 H, $(CH_2)_2CH_2N$), 2,86-2,98 (m, 2 H, $(CH_2)_2CH_2N$, $(CH_2)_2CH_2N$), 3,05-3,16 (m, 1 H, $(CH_2)_2CH_2N$), 3,55/3,60 (2 s, junto con 3 H, $CHOCH_3$ (cis, trans)), 4,87-4,96 (2 t, $J = 3,3$ Hz, junto con 1 H, $ArCH_2CH$), 7,09-7,26 (m, 4 H, aromat. H).

Ejemplo 4:

Síntesis de *cis*-3-metoxi-1'-(2-feniletil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopirán-1,3'-piperidina]



10

Procedimiento 1

Se añadieron 1-cloro-2-feniletano (93,2 mg, 0,66 mmol) y K_2CO_3 (334 mg, 2,42 mmol) a una solución del compuesto (3) (96,2 mg, 0,41 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se calentó durante 19 h a reflujo y después se filtró. El disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (1 cm, 5 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, (4): $R_f = 0,36$, (5): $R_f = 0,30$).

15

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento total 49 mg (35 %).

Procedimiento 2

Se disolvieron el compuesto (3) (187 mg, 0,80 mmol), 1-cloro-2-feniletano (141 mg, 1,00 mmol) y K_2CO_3 (663 g, 4,80 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se trataron con microondas (40 min; 220 vatios, 4 bar, 100 °C). Después la mezcla se filtró, el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida, separando los diastereómeros (2 cm, 10 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, (4): $R_f = 0,36$, (5): $R_f = 0,30$). Rendimiento 125 mg (46 %).

20

(4): aceite ligeramente amarillo

$C_{22}H_{27}NO_2$ (337,5)

25 E: Calculado: C 78,30; H 8,06; N 4,15

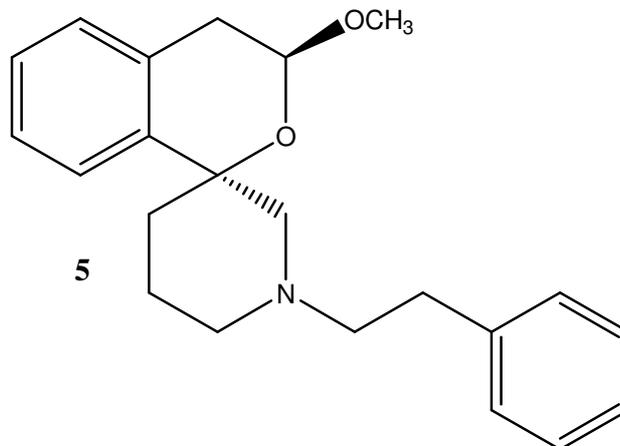
Hallado: C 78,18; H 8,37; N 4,08.

EM (EI): m/z (%) = 306 [$M^+ - OCH_3$], 246 [$M^+ - CH_2Ph$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924 (ν C-H); 1452 (δ - CH_2 -); 1385 (δ - CH_3); 1076, 1034 (ν C-O); 751, 697 (δ C-H benceno monosust.).

30 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,68-1,75 (d, $J = 13,3$ Hz, 1 H, $CH_2CH_2CH_2N$), 1,80-1,89 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH_2N$), 1,97-2,06 (t, $J = 13,3$ Hz, 1 H, $CH_2CH_2CH_2N$), 2,22 (m, 3 H, $CH_2CH_2CH_2N$ (1 H), $CH_2CH_2CH_2N$ (2 H)), 2,52-2,63 (m, 1 H, NCH_2CH_2Ph), 2,70-2,79 (m, 1 H, NCH_2CH_2Ph), 2,80-2,87 (m, 2 H, NCH_2CH_2Ph), 2,86-2,93 (m, 1 H, $ArCH_2CH$), 3,05-3,10 (m, 3 H, $ArCH_2CH$ (1 H), $(CH_2)_3NCH_2$ (2 H)), 3,46 (s, 3 H, OCH_3), 5,12 (t, $J = 3,52$ Hz, 1 H, $ArCH_2CH$), 7,13-7,29 (m, 9 H, aromat. H).

35 Ejemplo 5:

Síntesis de *trans*-3-metoxi-1'-(2-feniletil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]

Véase el ejemplo 4 anteriormente.

(5): aceite ligeramente amarillo

5 $C_{22}H_{27}NO_2$ (337,5)

E: Calculado: C 78,30; H 8,06; N 4,15

Hallado: C 78,55; H 8,00; N 3,84.

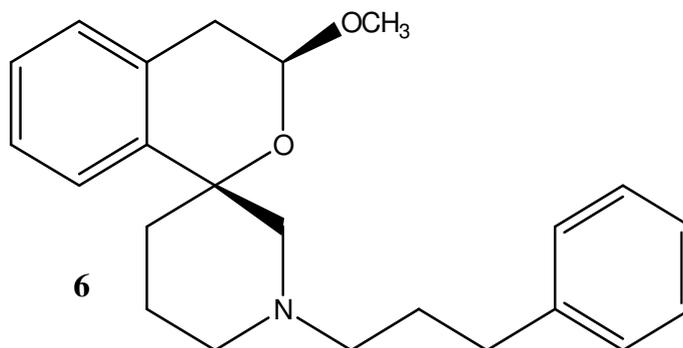
EM (EI): m/z (%) = 306 [M^+ -OCH₃], 246 [M^+ -CH₂Ph].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (v C-H); 1452 (δ -CH₂-); 1077 (v C-O); 753, 698 (δ C-H benceno monosust.).

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 1,53-1,74 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,90-2,17 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 2,21-2,26 (m, 1 H, NCH₂CH₂Ph), 2,43-2,52 (m, 1 H, NCH₂CH₂Ph), 2,60-2,69 (m, 1 H, NCH₂CH₂Ph), 2,77-2,99 (m, 3 H, ArCH₂CH (2 H), NCH₂CH₂Ph (1 H)), 3,00-3,13 (m, 2 H, (CH₂)₃NCH₂), 3,50 (s, 3 H, OCH₃), 4,93 (s, 1 H, ArCH₂CH), 7,01-7,27 (m, 9 H, aromat. H).

Ejemplo 6:

15 **Síntesis de *cis*-3-metoxi-1'-(3-fenilpropil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]**



20 Se disolvió el compuesto **(3)** (135 mg, 0,58 mmol) en acetonitrilo (12 ml). Se añadieron 1-bromo-3-fenilpropano (126 mg, 0,63 mmol) y K₂CO₃ (554 mg, 4,01 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 113 h. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó completamente. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida, separando los diastereómeros (2 cm, 10 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 8:2, **(6)**: R_f = 0,31, **(7)**: R_f = 0,23). Rendimiento total 166 mg (82 %).

(6): aceite ligeramente amarillo

$C_{23}H_{29}NO_2$ (351,5)

E: Calculado: C 78,59; H 8,32; N 3,99

Hallado: C 78,10; H 8,39; N 3,75.

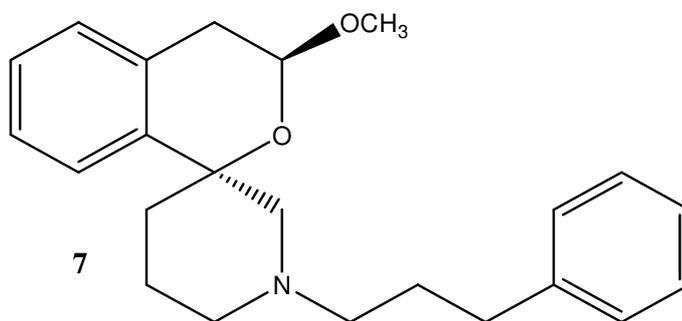
EM (EI):m/z (%) = 351 [M⁺], 320 [M⁺ -OCH₃], 246 [M⁺ -(CH₂)₂Ph].

5 IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2943 (v C-H); 1450 (δ -CH₂-); 1382 (δ -CH₃); 1077, 1033 (v C-O); 747, 700 (δ C-H benceno monosust.).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 1,52-1,63 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,72-1,76 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (1 H), CH₂CH₂Ph (2 H)), 1,85-2,2 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N), 2,08-2,17 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 2,21-2,28 (m, 1 H, NCH₂(CH₂)₂Ph), 2,37-2,45 (m, 1 H, NCH₂(CH₂)₂Ph), 2,53 (t, J = 7,82 Hz, 2 H, CH₂CH₂Ph), 2,78-2,98 (m, 4 H, ArCH₂CH, (CH₂)₃NCH₂), 3,42 (s, 3 H, OCH₃), 5,00 (t, J = 4,14 Hz, 1 H, ArCH₂CH), 7,02-7,19 (m, 9 H, aromat. H).

10 Ejemplo 7:

Síntesis de *trans*-3-metoxi-1'-(3-fenilpropil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Véase el ejemplo 6 anteriormente

(7): aceite ligeramente amarillo

15 C₂₃H₂₉NO₂ (351,5)

E: Calculado: C 78,59; H 8,32; N 3,99

Hallado: C 78,83; H 8,38; N 3,71.

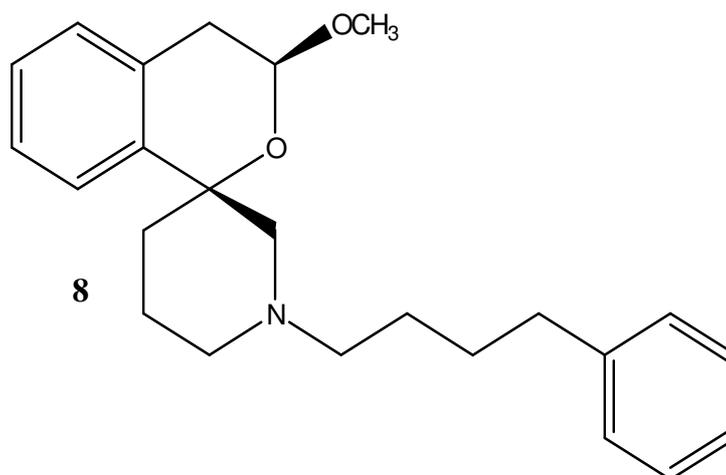
EM (EI):m/z (%) = 351 [M⁺], 320 [M⁺ -OCH₃], 246 [M⁺ -(CH₂)₂Ph].

20 IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (v C-H); 1452 (δ -CH₂-); 1384 (δ -CH₃); 1077, (v C-O); 750, 698 (δ C-H benceno monosust.).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 1,53-1,58 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂Ph), 1,66-1,70 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,78-1,83 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,90-2,03 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 2,27-2,80 (m, 2 H, NCH₂(CH₂)₂Ph), 2,52 (t, J = 7,23 Hz, 2 H, (CH₂)₂CH₂Ph), 2,80-2,96 (m, 4 H, ArCH₂CH, (CH₂)₃NCH₂), 3,43 (s, 3 H, OCH₃), 4,88 (t, J = 3,88 Hz, 1 H, ArCH₂CH), 6,98-7,21 (m, 9 H, aromat. H).

25 Ejemplo 8:

Síntesis de *cis*-3-metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Procedimiento 1

Se disolvió 3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (**3**) (59,3 mg, 0,25 mmol) en 8 ml de acetonitrilo. Se añadieron 1-cloro-4-fenilbutano (53,8 mg, 0,32 mmol) y K_2CO_3 (243 mg, 1,76 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 h, se filtró, el disolvente se eliminó al vacío y después se purificó con cromatografía ultrarrápida (2 cm, 10 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 7:3, (**8**): $R_f = 0,18$, (**9**): $R_f = 0,13$). Rendimiento total 33 mg (36 %).

Procedimiento 2

Se disolvieron el diastereómero cis del compuesto (**3**) (51,3 mg, 0,22 mmol), 1-cloro-4-fenilbutano (50,4 mg, 0,30 mmol) y K_2CO_3 (240 mg, 1,74 mmol) en 3 ml de acetonitrilo y se trataron con microondas (40 min; 220 vatios, 4 bar, 100 °C).

La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (1 cm, 5 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,18$).

(**8**): aceite ligeramente amarillo, rendimiento 20 mg (25 %).

$C_{24}H_{31}NO_2$ (365,5)

E: Calculado: C 78,86; H 8,55; N 3,83

Hallado: C 78,54; H 8,94; N 3,64.

EM (EI): m/z (%) = 365 [M^+], 334 [$M^+ - OCH_3$], 246 [$M^+ - (CH_2)_3Ph$], 176 [$M^+ - CH_2(CH_2)_2N(CH_2)_4Ph$].

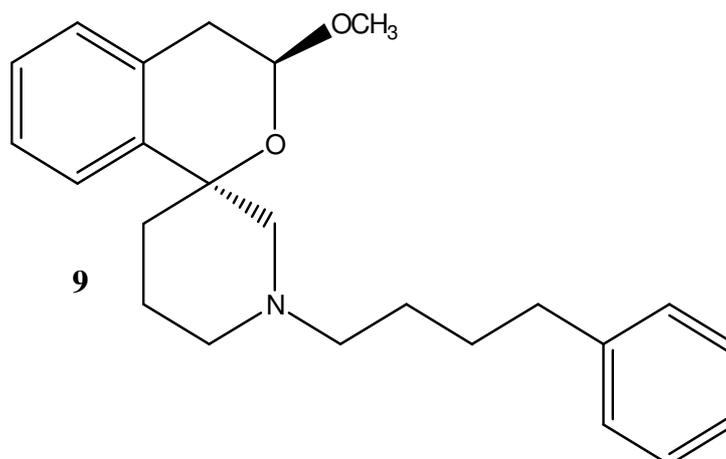
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2927 (v C-H); 1452 (δ - CH_2 -); 1385 (δ - CH_3); 1076, 1033 (v C-O); 750, 697 (δ C-H benceno monosust.).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,45-1,63 (m, 6 H, $CH_2(CH_2)_2CH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2N$), 1,69-1,78 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH_2N$), 1,89-1,97 (m, 3 H, $CH_2CH_2CH_2N$ (1 H), $CH_2CH_2CH_2N$ (2 H)), 2,22-2,40 (m, 2 H, $CH_2(CH_2)_3Ph$), 2,50-2,58 (m, 2 H, $(CH_2)_3CH_2Ph$), 2,78-2,98 (m, 4 H, $ArCH_2CH$, $(CH_2)_3NCH_2$), 3,40 (s, 3 H, OCH_3), 5,00 (s, 1 H, $ArCH_2CH$), 7,04-7,20 (m, 9 H, aromat. H).

El diastereómero trans del compuesto (**3**) (70,0 mg, 0,30 mmol) se disolvió en 3 ml de acetonitrilo. Se añadieron 1-cloro-4-fenilbutano (69,0 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (331 mg, 2,40 mmol) y la mezcla se trató con microondas (220 vatios, 40 min, 100 °C, 4 bar). La mezcla se filtró y lavó con CH_2Cl_2 y el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó con cromatografía ultrarrápida (1 cm, 5 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,13$).

Ejemplo 9:

Síntesis de *trans*-3-metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Véase el ejemplo 8 anteriormente:

(9): aceite ligeramente amarillo, rendimiento 28 mg (26 %).

C₂₄H₃₁NO₂ (365,5)

5 E: Calculado: C 78,86; H 8,55; N 3,83

Hallado: C 78,20; H 8,72; N 3,86.

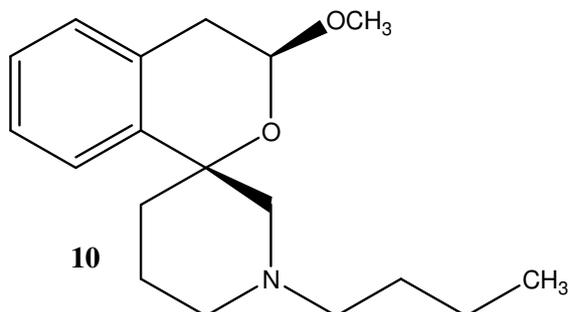
EM (EI): m/z (%) = 365 [M⁺], 334 [M⁺ -OCH₃], 246 [M⁺ -(CH₂)₃Ph], 176 [M⁺ -CH₂(CH₂)₂N(CH₂)₄Ph].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925 (v C-H); 1452 (δ -CH₂-); 1385 (δ -CH₃); 1077 (v C-O); 753, 698 (δ C-H benceno monosust.).

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 1,64-1,70 (m, 6 H, CH₂(CH₂)₂CH₂Ph, CH₂CH₂CH₂N), 1,88-1,91 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 2,07-2,19 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (1 H), CH₂CH₂CH₂N (2 H)), 2,42-2,58 (m, 2 H, CH₂(CH₂)₃Ph), 2,71-2,75 (m, 2 H, (CH₂)₃CH₂Ph), 2,99-3,15 (m, 4 H, ArCH₂CH, (CH₂)₃NCH₂), 3,64 (s, 3 H, OCH₃), 5,10 (s, 1 H, ArCH₂CH), 7,23-7,44 (m, 9 H, aromat. H).

Ejemplo 10:

15 Síntesis de *cis*-1'-butil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



20 Se añadieron 1-bromobutano (108 mg, 0,79 mmol) y K₂CO₃ (482 mg, 3,49 mmol) a una solución del compuesto (3) (119 mg, 0,51 mmol) en acetonitrilo (13 ml) y se calentó a reflujo durante 30 h. Después la mezcla se filtró, el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida con lo que se separaron los diastereómeros (2 cm, 10 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 7:3, (10): R_f = 0,40, (11): R_f = 0,30). Rendimiento total: 129 mg (77 %).

(10): Aceite ligeramente amarillo

25 C₁₈H₂₇NO₂ (289,4)

E: Calculado: C 74,70; H 9,40; N 4,84

Hallado: C 74,48; H 9,47; N 4,71.

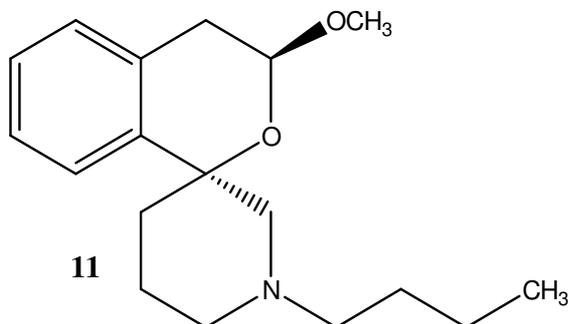
EM (EI): m/z (%) = 289 [M⁺], 258 [M⁺ -OCH₃], 246 [M⁺ -(CH₂)₂CH₃].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928 (ν C-H), 1445 (δ -CH₂-), 1385 (δ -CH₃), 1077 (ν C-O), 752 (δ C-H).

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H, (CH₂)₃CH₃), 1,30 (sext., J = 7,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂CH₂CH₃), 1,42-1,50 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,61-1,68 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,77-1,83 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,95-2,08 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (2 H), CH₂CH₂CH₂N (1 H)), 2,12-2,30 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N, NCH₂(CH₂)₂CH₃), 2,38-2,46 (m, 1 H, NCH₂(CH₂)₂CH₃), 2,85-3,06 (m, 4 H, (CH₂)₃NCH₂, ArCH₂CH), 3,50 (s, 3 H, OCH₃), 5,08 (t, J = 3,9 Hz, 1 H, ArCH₂CH), 7,07-7,19 (m, 4 H, aromat. H).

10 **Ejemplo 11:**

Síntesis de *trans*-1'-butil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Véase el ejemplo 10 anteriormente.

(11): Aceite ligeramente amarillo

- 15 C₁₈H₂₇NO₂ (289,4)

E: Calculado: C 74,70; H 9,40; N 4,84

Hallado: C 75,10; H 9,60; N 4,60.

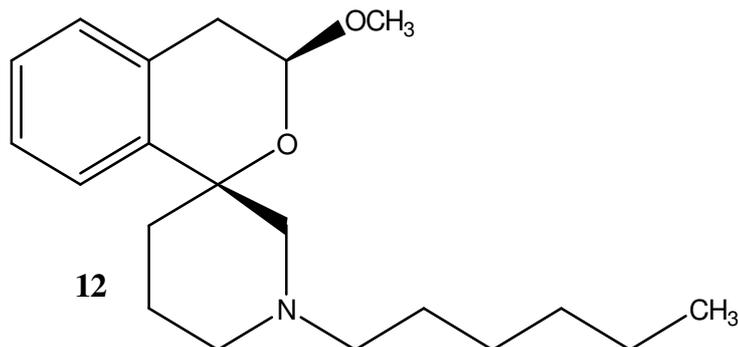
EM: m/z = 289 [M⁺], 258 [M⁺ -OCH₃], 246 [M⁺ -(CH₂)₂CH₃].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930 (ν C-H), 1443 (δ -CH₂-), 1365 (δ -CH₃), 1078 (ν C-O), 755 (δ C-H).

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3 H, (CH₂)₃CH₃), 1,29 (sext., J = 7,4 Hz, 2 H, (CH₂)₂CH₂CH₃), 1,50 (quint., J = 7,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,57-1,66 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,94-1,97 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,97-2,10 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N, CH₂CH₂CH₂N), 2,31-2,45 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (1 H), NCH₂(CH₂)₂CH₃ (2 H)), 2,91-3,01 (m, 4 H, (CH₂)₃NCH₂, ArCH₂CH), 3,54 (s, 3 H, OCH₃), 4,98 (t, J = 3,9 Hz, 1 H, ArCH₂CH), 7,09-7,31 (m, 4 H, aromat. H).

25 **Ejemplo 12:**

Síntesis de *cis*-1'-hexil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Procedimiento 1

Se disolvieron el compuesto **(3)** (91,3 mg, 0,39 mmol), 1-clorohexano (63,7 mg, 0,53 mmol) y K_2CO_3 (334 mg, 2,42 mmol) en acetonitrilo (9 ml) y se calentaron a reflujo durante 30 h. Después de la filtración el disolvente se eliminó completamente y el producto se purificó con cromatografía ultrarrápida (2 cm, 10 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 8:2, **(12)**: $R_f = 0,28$, **(13)**: $R_f = 0,23$). Rendimiento total 28 mg (23 %).

Procedimiento 2

Se disolvió 1-clorohexano (183 mg, 1,52 mmol) junto con yoduro de sodio (271 mg, 1,81 mmol) en acetona (3 ml) y se trataron con microondas (180 vatios, 2 bar, 80 °C, 10 min).

Se eliminó el cloruro de sodio por filtración y a la solución transparente que contenía 1-yodo-hexano se le añadió el compuesto **(3)** (230 mg, 0,99 mmol) y K_2CO_3 (1,10 g, 8,0 mmol) y se trató con 1 ml de acetona y después con microondas (180 vatios, máx. 5 bar, 100 °C, 40 minutos).

Después de la reacción la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 y el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con lo que se separaron los diastereómeros (2 cm, 10 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 8:2, **(12)**: $R_f = 0,28$, **(13)**: $R_f = 0,23$). Rendimiento total 276 mg (88 %).

(12): Aceite ligeramente amarillo

$C_{20}H_{31}NO_2$ (317,5)

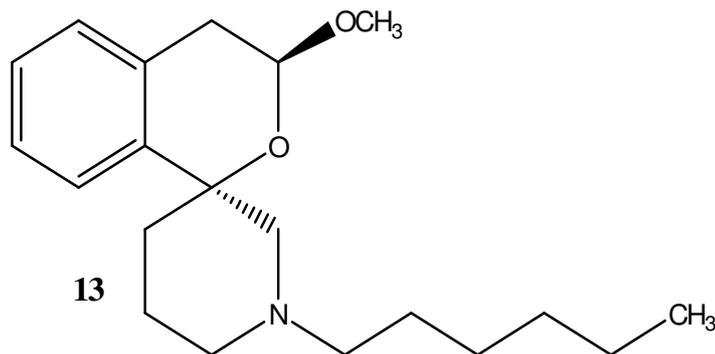
E: Calculado: C 75,67; H 9,84; N 4,41

Hallado: C 75,79; H 10,13; N 4,37.

EM (EI): m/z (%) = 317 [M^+], 286 [$M^+ - OCH_3$], 246 [$M^+ - (CH_2)_4 CH_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925 (ν C-H), 1445 (δ - CH_2 -), 1386 (δ - CH_3), 1077 (ν C-O), 752 (δ C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,84-0,87 (m, 3 H, $(CH_2)_5CH_3$), 1,20-1,32 (m, 6 H, $CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 1,42-1,51 (m, 2 H, $CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 1,63-1,66 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH_2N$), 1,76-1,84 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH_2N$), 1,95-2,10 (m, 3 H, $CH_2CH_2CH_2N$ (2 H), $CH_2CH_2CH_2N$ (1 H)), 2,15-2,29 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_2N$, $NCH_2(CH_2)_4CH_3$), 2,39-2,47 (m, 1 H, $NCH_2(CH_2)_4CH_3$), 2,85-3,06 (m, 4 H, $(CH_2)_3NCH_2$, $ArCH_2CH$), 3,49 (s, 3 H, OCH_3), 5,08 (t, $J = 3,9$ Hz, 1 H, $ArCH_2CH$), 7,09-7,21 (m, 4 H, arom. H).

Ejemplo 13:**Síntesis de *trans*-1'-hexil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]**

Véase el ejemplo 12 anteriormente.

(13): Aceite ligeramente amarillo

$C_{20}H_{31}NO_2$ (317,5)

E: Calculado: C 75,67, H 9,84, N 4,41

Hallado: C 75,41, H 10,00, N 4,41.

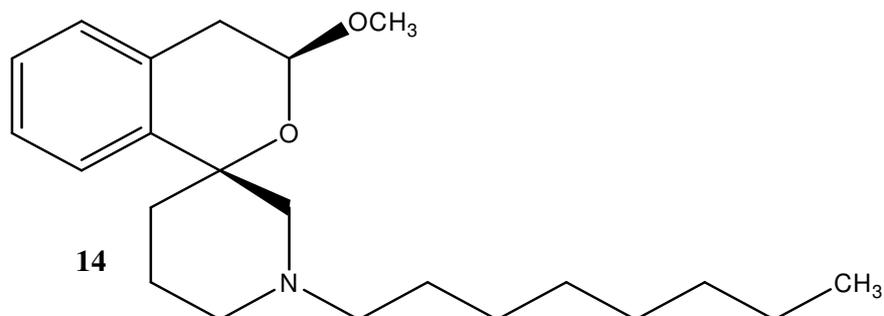
EM (EI): m/z (%) = 317 [M^+], 286 [$M^+ - OCH_3$], 246 [$M^+ - (CH_2)_4 CH_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2926 (ν C-H), 1444 (δ - CH_2 -), 1385 (δ - CH_3), 1078 (ν C-O), 755 (δ C-H).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 0,78-0,84 (m, 3 H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1,15-1,24 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,39-1,47 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,50-1,59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,84-2,05 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (2 H), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (1 H)), 2,21-2,35 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (1 H), $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (2 H)), 2,84-2,92 (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2$, ArCH_2CH), 3,46 (s, 3 H, OCH_3), 4,93 (t, $J = 3,5$ Hz, 1 H, ArCH_2CH), 7,02-7,23 (m, 4 H, aromat. H).

5 Ejemplo 14:

Síntesis de *cis*-3-metoxi-1'-octil-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



10 A una solución del compuesto (**3**) (136 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se añadieron 1-bromo-octano (137 mg, 0,71 mmol) y K_2CO_3 (481 mg, 3,48 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 25,5 h. Después la base se eliminó por filtración, el disolvente se eliminó al vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con lo que se separaron los diastereómeros (3 cm, 20 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 8:2, (**14**): $R_f = 0,24$, (**15**): $R_f = 0,14$). Rendimiento total 183 mg (95 %).

(**14**): Aceite ligeramente amarillo

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (345,5)

15 E: Calculado: C 76,48; H 10,21; N 4,05

Hallado: C 76,55; H 10,17; N 3,88.

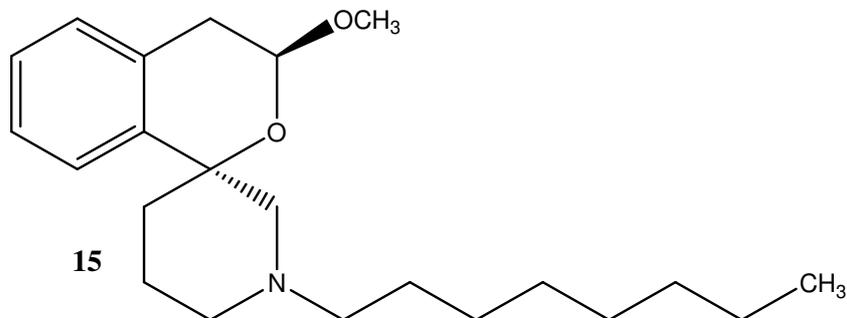
EM (EI): m/z (%) = 345 [M^+], 314 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 246 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924 (v C-H), 1445 (δ - CH_2 -), 1386 (δ - CH_3), 1078 (v C-O), 752 (δ C-H).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 0,84-0,88 (m, 3 H, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1,21-1,30 (m, 10 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1,42-1,53 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1,62-1,68 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,76-1,84 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,95-2,10 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (2 H), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (1 H)), 2,16-2,30 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 2,39-2,48 (m, 1 H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 2,85-3,06 (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2$, ArCH_2CH), 3,49 (s, 3 H, OCH_3), 5,08 (t, $J = 3,9$ Hz, 1 H, ArCH_2CH), 7,10-7,26 (m, 4 H, aromat. H).

Ejemplo 15:

25 Síntesis de *trans*-3-metoxi-1'-octil-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Véase el ejemplo 14 anteriormente

(**15**): Aceite ligeramente amarillo

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (345,5)

E: Calculado: C 76,48; H 10,21; N 4,05

Hallado: C 76,52; H 10,48; N 4,24.

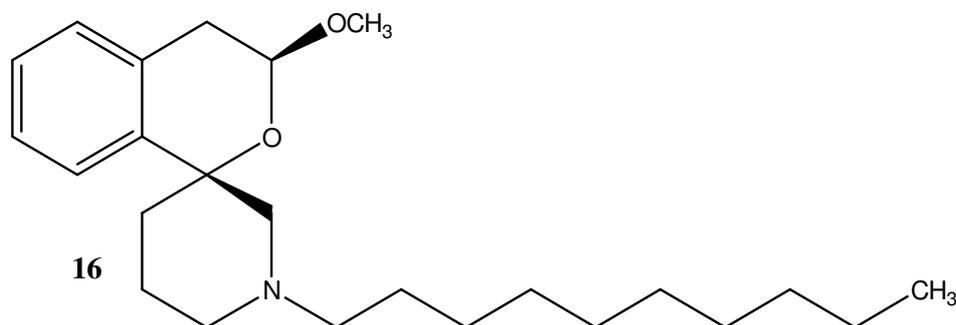
EM (EI): m/z (%) = 345 [M⁺], 314 [M⁺ -OCH₃], 246 [M⁺ -(CH₂)₆CH₃].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (v C-H), 1452 (δ -CH₂-), 1079 (v C-O), 754 (δ C-H).

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 0,85-0,89 (m, 3 H, (CH₂)₇CH₃), 1,21-1,30 (m, 10 H, CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃), 1,45-1,53 (m, 2 H, CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃), 1,57-1,63 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,92-2,12 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (2 H), CH₂CH₂CH₂N (1 H)), 2,32-2,42 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (1 H), NCH₂(CH₂)₆CH₃ (2 H)), 2,87-3,02 (m, 4 H, (CH₂)₃NCH₂, ArCH₂CH), 3,54 (s, 3 H, OCH₃), 4,98 (t, J = 3,5 Hz, 1 H, ArCH₂CH), 7,08-7,31 (m, 4 H, aromat. H).

Ejemplo 16:

10 Síntesis de *cis*-1'-decil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



- 15 Se disolvió el compuesto (**3**) (127 mg, 0,55 mmol) en acetonitrilo (14 ml) y se añadieron 1-bromo-decano (156 mg, 0,71 mmol) y K₂CO₃ (486 mg, 3,52 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 25,5 h, luego se filtró y el disolvente se eliminó completamente al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 9:1, (**16**): R_f = 0,21, (**17**): R_f = 0,14), separando los diastereómeros. Rendimiento total 173 mg (85 %).

(**16**): Aceite ligeramente amarillo

C₂₄H₃₉NO₂ (373,6)

E: Calculado: C 77,16; H 10,52; N 3,75

- 20 Hallado: C 76,70; H 10,63; N 3,50.

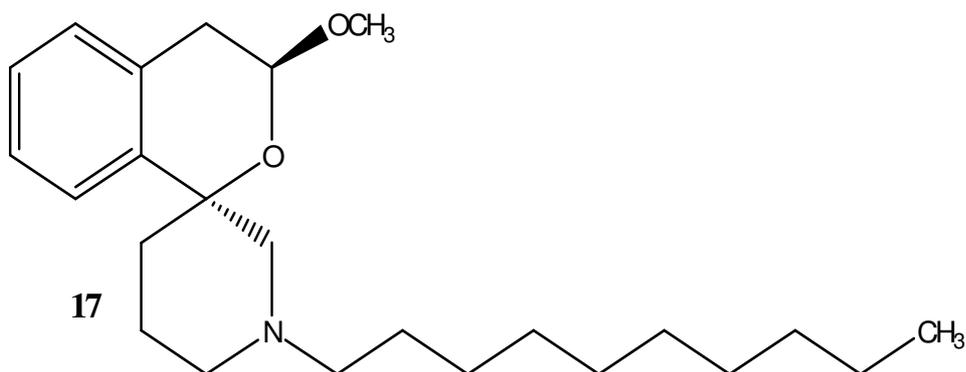
EM (EI): m/z (%) = 373 [M⁺], 342 [M⁺ -OCH₃], 246 [M⁺ -(CH₂)₈CH₃].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923 (v C-H), 1450 (δ -CH₂-), 1386 (δ -CH₃), 1078 (v C-O), 752 (δ C-H).

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 0,85-0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3 H, (CH₂)₉CH₃), 1,19-1,25 (m, 14 H, CH₂CH₂(CH₂)₇CH₃), 1,42-1,51 (m, 2 H, CH₂CH₂(CH₂)₇CH₃), 1,76-1,84 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,76-1,84 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,94-2,07 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (2 H), CH₂CH₂CH₂N (1 H)), 2,15-2,28 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N, NCH₂(CH₂)₈CH₃), 2,37-2,45 (m, 1 H, NCH₂(CH₂)₈CH₃), 2,85-3,06 (m, 4 H, (CH₂)₃NCH₂, ArCH₂CH), 3,49 (s, 3 H, OCH₃), 5,08 (t, J = 3,9 Hz, 1 H, ArCH₂CH), 7,09-7,22 (m, 4 H, aromat. H).

Ejemplo 17:

Síntesis de *trans*-1'-decil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]



Véase el ejemplo 16 anteriormente.

(17): Aceite ligeramente amarillo

$C_{24}H_{39}NO_2$ (373,6)

5 E: Calculado: C 77,16; H 10,52; N 3,75

Hallado: C 76,75; H 10,80; N 3,83.

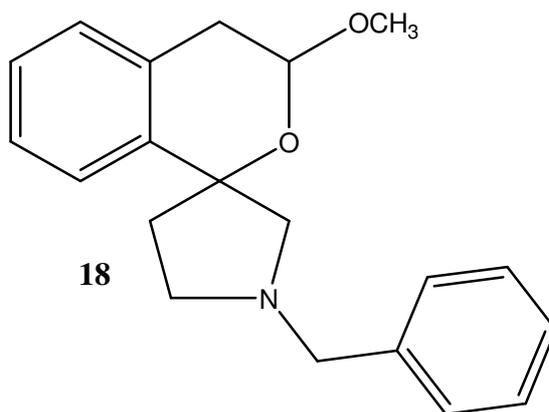
EM (EI): m/z (%) = 373 [M^+], 342 [$M^+ - OCH_3$], 246 [$M^+ - (CH_2)_8CH_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2922 (v C-H), 1453 (δ -CH₂-), 1079 (v C-O), 754 (δ C-H).

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 0,85-0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3 H, (CH₂)₉CH₃), 1,20-1,33 (m, 14 H, CH₂CH₂(CH₂)₇CH₃), 1,46-1,55 (m, 2 H, CH₂CH₂(CH₂)₇CH₃), 1,55-1,65 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂N), 1,94-2,12 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (2 H), CH₂CH₂CH₂N (1 H)), 2,30-2,42 (m, 3 H, CH₂CH₂CH₂N (1 H), NCH₂(CH₂)₈CH₃ (2 H)), 2,87-3,02 (m, 4 H, (CH₂)₃NCH₂, ArCH₂CH), 3,54 (s, 3 H, OCH₃), 4,98 (t, J = 3,5 Hz, 1 H, ArCH₂CH), 7,09-7,31 (m, 4 H, aromat. H).

Ejemplo 18:

15 **Síntesis de *cis/trans*-1'-bencil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina]**



20 Se disolvió dimetilacetal de 2-(2-bromofenil)acetaldehído (1,18 g, 4,83 mmol) en atmósfera de nitrógeno en THF (15 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadieron lentamente 3,7 ml de n-butil-litio, 1,6 M en hexano (5,92 mmol). Después de agitar durante 20 min. se añadió lentamente 1-bencilpirrolidin-3-ona (846 mg, 4,84 mmol), disuelta en THF (10 ml). La mezcla, agitada continuamente, se calentó lentamente (más de 12 h) hasta temperatura ambiente con la solución volviéndose amarilla. Después, se añadieron 20 ml de una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo seis veces con éter dietílico. Las fases de éter se lavaron dos veces con H₂O. Después, la fase orgánica se extrajo seis veces con una solución de HCl al 5 % y la fase de HCl se lavó dos veces con éter. A la fase de H₂O, se añadió lentamente KOH sólido hasta alcanzar un pH > 9. Después, la fase de H₂O se extrajo seis veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó dos veces con H₂O y dos veces con una solución de NaHSO₃ al 10 %. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 cm, 30 ml, diclorometano:metanol = 98:2, R_f = 0,41).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 617 mg (41 %).

$C_{20}H_{23}NO_2$ (309,4)

E: Calculado: C 77,64; H 7,49; N 4,53

Hallado: C 77,34; H 7,57; N 4,37.

EM (EI): m/z (%) = 309 [M^+], 278 [$M^+ - OCH_3$], 249 [$M^+ - OCHOCH_3$].

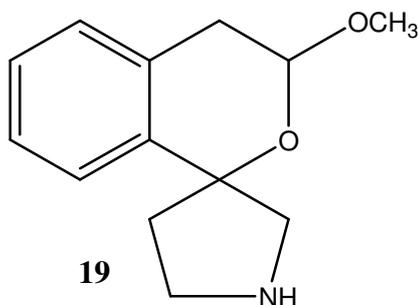
5 IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2910 (v C-H), 1452 (δ -CH₂-), 1385 (δ -CH₃), 1075 (v C-O), 754/ 697 (δ C-H benceno monosust.).

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 2,13-2,24 (m, 0,5 H, CH₂CH₂N (cis o trans)), 2,32-2,45 (m, 1,5 H, CH₂CH₂N (cis, trans)), 2,71-2,80 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CH₂CH₂NCH₂ (cis o trans)), 2,87-3,05 (m, 5 H, CH₂CH₂NCH₂ (1,5 H; cis, trans), CH₂CH₂NCH₂ (2 H), ArCH₂CHOCH₃ (1,5 H; cis, trans)), 3,10-3,18 (m, 0,5 H, ArCH₂CHOCH₃ (cis o trans)), 3,50/3,54 (2 s, junto con 3 H, OCH₃ (cis, trans)), 3,69-3,80 (m, 2 H, NCH₂Ph), 4,73/4,82 (2 t, J = 5,2 Hz, J = 3,3 Hz, junto con 1 H, CH₂CHOCH₃ (cis, trans)), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1 H, aromat. H), 7,13-7,48 (m, 8 H, aromat. H).

Relación de diastereómeros 52:48.

Ejemplo 19:

Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina]



15 Se disolvió el compuesto (**18**) (1,04 g, 3,38 mmol) en nitrógeno en metanol (20 ml). Se añadieron formiato de amonio (1,09 g, 17,3 mmol) y Pd/C (213 mg, 10 %) como sólidos y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después, el catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (4 cm, 30 ml, metanol:amoniaco = 98:2, R_f = 0,48).

20 Aceite claro, Rendimiento 604 mg (82 %).

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219,3)

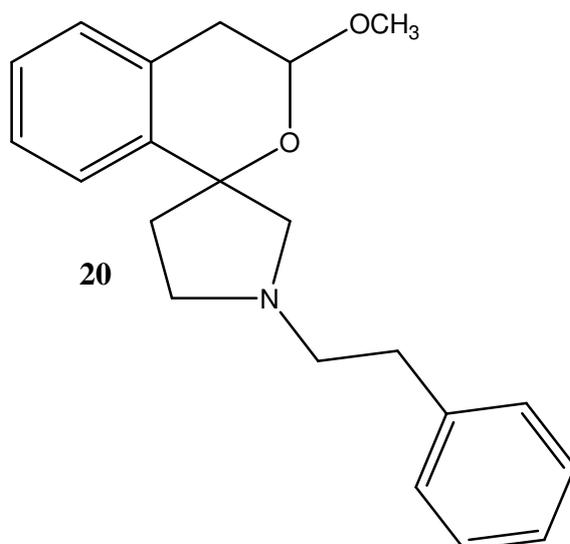
EM (EI): m/z (%) = 219 [M^+], 188 [$M^+ - OCH_3$], 159 [$M^+ - OCHOCH_3$], 145 [$M^+ - OCH_3, -NH(CH_2)_2$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2939/ 2873 (v C-H), 1444 (δ -CH₂-), 1387 (δ -CH₃), 1073 (v C-O), 754 (δ C-H).

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 2,03-2,41 (m, 2 H, CH₂CH₂N), 2,59 (s a, 1 H, CH₂NHCH₂), 2,88-3,01 (m, 2,5 H, CH₂CH₂N (2 H), ArCH₂CHOCH₃ (0,5 H; cis o trans)), 3,13 (d, J = 12,5 Hz, 0,5 H, ArCH₂CHOCH₃ (cis o trans)), 3,20-3,30 (m, 1 H, CH₂CH₂NCH₂), 3,32-3,43 (m, 2 H, ArCH₂CHOCH₃ (1 H; cis o trans), CH₂CH₂NCH₂ (1 H)), 3,52/3,53 (2 s, junto con 3 H, OCH₃ (cis, trans)), 4,77-4,85 (m, 1 H, ArCH₂CHOCH₃), 7,09-7,26 (m, 4 H, aromat. H). Relación de diastereómeros 57:43.

Ejemplo 20:

30 Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-1'-(2-feniletil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina]



Se disolvieron el compuesto (**19**) (58,6 mg, 0,27 mmol), 1-cloro-2-feniletano (57,0 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (298 mg, 2,16 mmol) en 2 ml de acetonitrilo y se trataron con microondas (180 vatios, máx. 5 bar, 140 °C, tiempo de retención de 25 min.).

- 5 La mezcla se filtró y lavó con CH_2Cl_2 . Después, el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1 cm, 5 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 7:3, R_f = 0,22).

Aceite ligeramente amarillo, Rendimiento 40 mg (45 %).

$C_{21}H_{25}NO_2$ (323,4)

E: Calculado: C 77,99; H 7,79; N 4,33

- 10 Hallado: C 77,73; H 7,85; N 4,24.

EM (EI): m/z (%) = 292 [M^+ -OCH₃], 232 [M^+ -CH₂Ph].

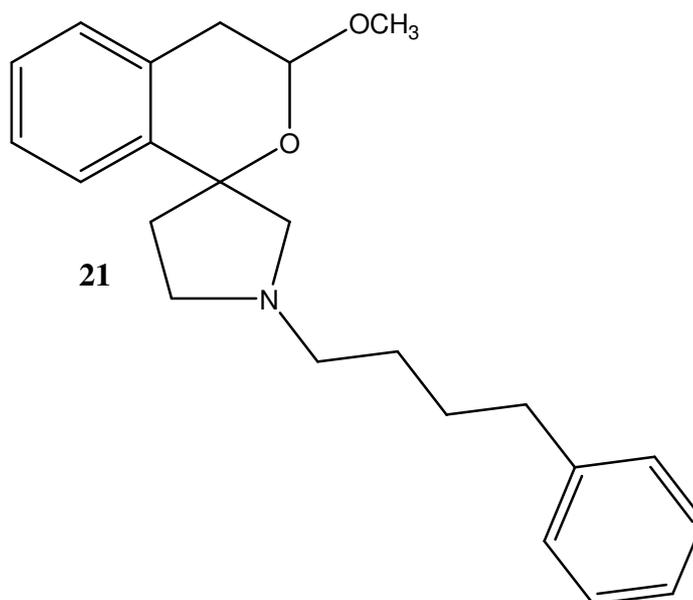
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2939 (v C-H), 1452 (δ -CH₂-), 1384 (δ -CH₃), 1076 (v C-O), 752/ 698 (δ C-H benceno monosust.).

- 15 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,11-2,20 (m, 0,5 H, CH_2CH_2N (cis o trans)), 2,29-2,46 (m, 1,5 H, CH_2CH_2N (cis, trans)), 2,77-3,06 (m, 9 H, $N(CH_2)_2Ph$ (4 H), $CH_2CH_2NCH_2$ (4 H), $ArCH_2CHOCH_3$ (1,5 H; cis, trans)), 3,19-3,24 (m, 0,5 H, $ArCH_2CHOCH_3$), 3,53/3,54 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 4,80-4,85 (m, 1 H, $ArCH_2CHOCH_3$), 7,03-7,08 (m, 1 H, aromat. H), 7,15-7,39 (m, 8 H, aromat. H).

Relación de diastereómeros 52:48.

Ejemplo 21:

- 20 **Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3,4-dihidrospiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina]**



Se disolvieron el compuesto (**19**) (58,0 mg, 0,26 mmol), 1-cloro-4-fenilbutano (60,7 mg, 0,36 mmol) y K_2CO_3 (298 mg, 2,16 mmol) en 2 ml de acetonitrilo y se trataron con microondas (180 vatios, máx.: 5 bar, 140 °C, 25 minutos).

5 La mezcla se filtró y lavó con CH_2Cl_2 . Después, el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1 cm, 5 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 6:4, $R_f = 0,38$).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 60 mg (56 %).

$C_{23}H_{29}NO_2$ (351,5)

E: Calculado: C 78,60; H 8,32; N 3,98

Hallado: C 78,13; H 8,36; N 3,95.

10 MS: m/z (%) = 351 [M^+], 320 [$M^+ - OCH_3$], 232 [$M^+ - (CH_2)_3Ph$], 201 [$M^+ - OCH_3, -(CH_2)_3Ph$].

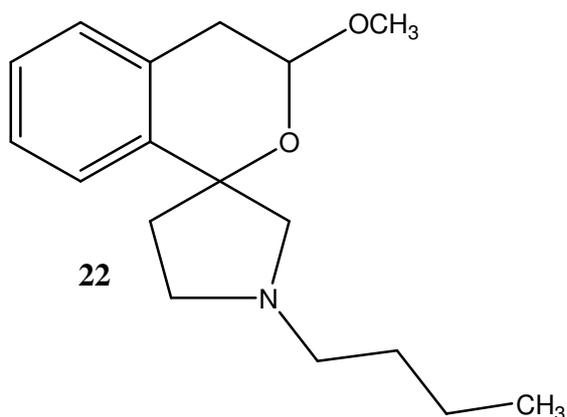
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933 (v C-H), 1452 (δ - CH_2 -), 1385 (δ - CH_3), 1076 (v C-O), 748/ 698 (δ C-H benceno monosust.).

15 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,49-1,53 (m, 2 H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ (2 H)), 1,62-1,66 (m, 2 H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ (2 H)), 2,03-2,10 (m, 0,5 H, CH_2CH_2N (cis o trans)), 2,20-2,38 (m, 1,5 H, CH_2CH_2N (cis, trans)), 2,47-2,51 (m, 2 H, $N(CH_2)_3CH_2Ph$), 2,55-2,59 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2,61-2,67 (m, 0,5 H, $NCH_2(CH_2)_3Ph$ (cis o trans)), 2,75-2,92 (m, 5 H, $NCH_2(CH_2)_3Ph$ (1,5 H; cis, trans), $ArCH_2CHOCH_3$ (2 H), $CH_2CH_2NCH_2$ (1,5 H; cis, trans)), 3,05-3,09 (m, 0,5 H, $CH_2CH_2NCH_2$ (cis o trans)), 3,46 (s, 3 H, OCH_3), 4,70-4,78 (m, 1 H, $ArCH_2CHOCH_3$), 6,95-7,02 (m, 1 H, aromat. H), 7,08-7,38 (m, 8 H, aromat. H).

Relación de diastereómeros 54:46.

20 **Ejemplo 22:**

Síntesis de *cis/trans*-1'-butil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina]



Se disolvieron 1-bromo-butano (88,0 mg, 0,64 mmol), K_2CO_3 (483 mg, 3,50 mmol) y el compuesto (**19**) (92,3 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (3 ml) diluido y se trataron con microondas (180 vatios, máx.: 5 bar, 140 °C, 40 min.).

Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 y el disolvente se eliminó completamente al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1 cm, 5 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 7:3, R_f = 0,31).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 76 mg (69 %).

$C_{17}H_{25}NO_2$ (275,4)

E: Calculado: C 74,14; H 9,15; N 5,09

Hallado: C 74,10; H 9,60; N 4,60.

10 EM (EI): m/z (%) = 275 [M^+], 244 [$M^+ - OCH_3$], 232 [$M^+ - (CH_2)_2CH_3$], 201 [$M^+ - OCH_3, -(CH_2)_2CH_3$].

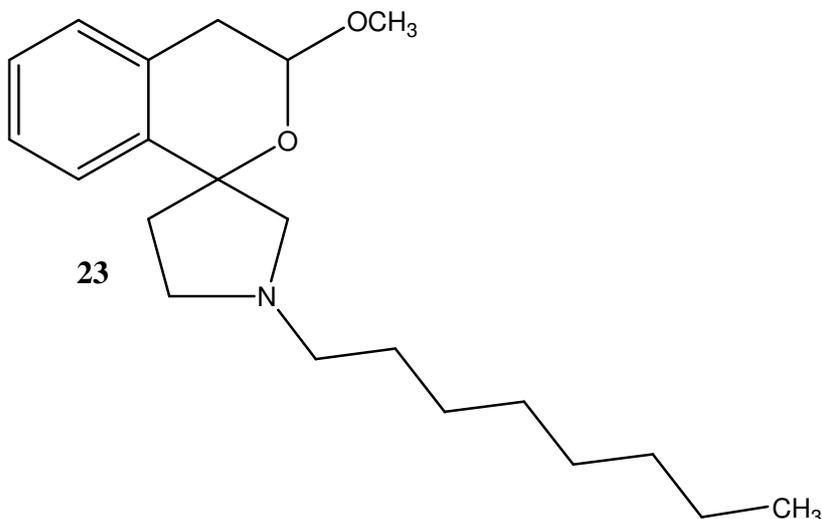
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929 (v C-H), 1452 (δ - CH_2 -), 1385 (δ - CH_3), 1076 (v C-O), 758 (δ C-H).

15 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,84-0,88 (2 t, $J = 7,2$ Hz, junto con 3 H, $N(CH_2)_3CH_3$ (cis, trans)), 1,31 (m, 2 H, $N(CH_2)_2CH_2CH_3$), 1,43-1,47 (m, 2 H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,03-2,12 (m, 0,5 H, CH_2CH_2N (cis o trans)), 2,21-2,36 (m, junto con 1,5 H, CH_2CH_2N (cis, trans)), 2,44-2,51 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2,62-2,70 (m, 0,5 H, $NCH_2(CH_2)_2CH_3$), 2,78-2,95 (m, junto con 5 H, $NCH_2(CH_2)_2CH_3$ (1,5 H; cis, trans), $ArCH_2CHOCH_3$ (2 H), $CH_2CH_2NCH_2$ (1,5 H; cis, trans)), 3,08-3,13 (m, 0,5 H, $CH_2CH_2NCH_2$ (cis o trans)), 3,47 (s, 3 H, OCH_3), 4,72-4,76 (m, 1 H, $ArCH_2CHOCH_3$), 6,98-7,00 (m, 1 H, aromat. H), 7,09-7,35 (m, 3 H, aromat. H).

Relación de diastereómeros 52:48.

Ejemplo 23:

20 **Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-1'-octil-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina]**



Se disolvió el compuesto (**19**) (91,0 mg, 0,42 mmol) en Acetonitrilo (3 ml). Se añadieron 1-bromooctano (111 mg, 0,57 mmol) y K_2CO_3 (452 mg, 3,28 mmol) y se trataron con microondas (180 vatios, máx.: 5 bar, 140°C, 40 min).

Después, la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 y el disolvente se eliminó completamente al vacío y el producto en bruto se eliminó por cromatografía ultrarrápida (1 cm, 5 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 6:4, R_f = 0,33).

5 Aceite amarillo, Rendimiento 85 mg (64 %).

$C_{21}H_{33}NO_2$ (331,5)

E: Calculado: C 76,09; H 10,03; N 4,23

Hallado: C 76,42; H 10,05; N 4,17.

EM (EI): m/z (%) = 331 [M^+], 300 [$M^+ - OCH_3$], 232 [$M^+ - (CH_2)_6CH_3$], 201 [$M^+ - OCH_3, -(CH_2)_6CH_3$].

10 IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924 (v C-H), 1452 (δ - CH_2 -), 1385 (δ - CH_3), 1077 (v C-O), 757 (δ C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,85-0,90 (2 t, J = 6,6 Hz, junto con 3 H, CH_2CH_3 (cis, trans)), 1,22-1,40 (m, 10 H, $CH_2(CH_2)_5CH_3$), 1,48-1,58 (m, 2 H, $CH_2(CH_2)_5CH_3$), 2,10-2,19 (m, 0,5 H, CH_2CH_2N (cis o trans)), 2,28-2,43 (m, 1,5 H, CH_2CH_2N (cis, trans)), 2,53-2,55 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2,69-2,77 (m, 0,5 H, $NCH_2(CH_2)_6CH_3$), 2,83-3,02 (m, 5 H, $NCH_2(CH_2)_6CH_3$ (1,5 H), $ArCH_2CHOCH_3$ (2 H), $CH_2CH_2NCH_2$ (1,5 H)), 3,14-3,19 (m, 0,5 H, $CH_2CH_2NCH_2$ (cis o trans)), 3,54 (s, 3 H, OCH_3), 4,79-4,83 (m, 1 H, $ArCH_2CHOCH_3$), 7,03-7,08 (m, 1 H, aromat. H), 7,16-7,42 (m, 3 H, aromat. H).

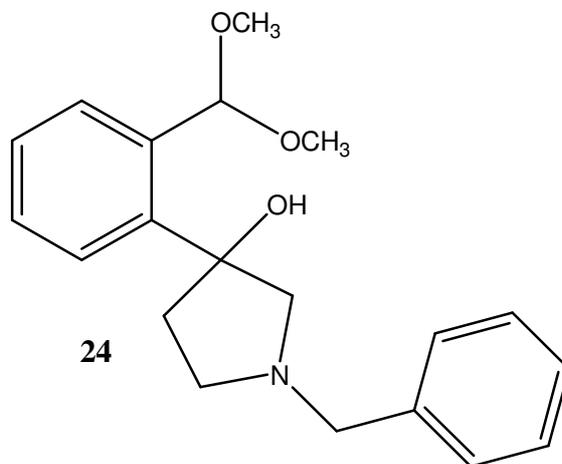
15 Relación de diastereómeros 51:49.

Relación de diastereómeros 51:49.

Los ejemplos 24 a 35 se prepararon usando procedimientos análogos o similares a los de los ejemplos 1 a 23 precedentes con el ejemplo 24 siendo un intermedio.

20 **Ejemplo 24 (intermedio):**

Síntesis de dimetilacetal de 2-(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)benzaldehído



Después el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (6 cm, 30 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2, R_f = 0,38).

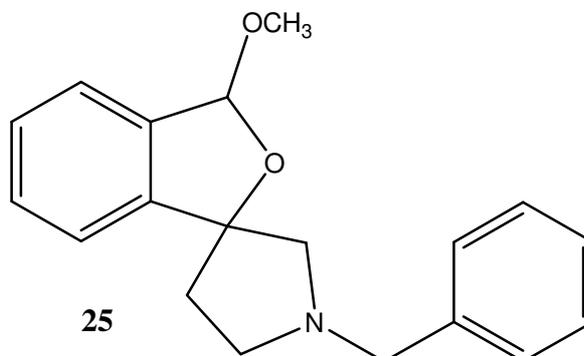
25 Aceite ligeramente amarillo, Rendimiento 1,65 g (51 %).

$C_{20}H_{25}NO_3$ (327,4)

EM (EI): m/z (%) = 327 [M^+], 312 [$M^+ - CH_3$], 296 [$M^+ - OCH_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3437 (v -OH), 2929/ 2799 (v C-H), 1452 (δ - CH_2), 1070 (v C-O), 752/ 698 (δ C-H benceno monosust.).

30 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,28-2,42 (m 2 H, CH_2CH_2N), 2,60-2,68 (m, 1 H, $CH_2CH_2NCH_2$), 3,00-3,09 (m, 3 H, $CH_2CH_2NCH_2$ (2 H), $CH_2CH_2NCH_2$ (1 H)), 3,33 (s, 3 H, $CH(OCH_3)_2$), 3,37 (s, 3 H, $CH(OCH_3)_2$), 3,77 (s, 2 H, NCH_2Ph), 5,98 (s, 1 H, $ArCH(OCH_3)_2$), 7,26-7,39 (m, 8 H, aromat. H), 7,68-7,71 (m, 1 H, aromat. H). No hay señal para el protón del alcohol terciario.

Ejemplo 25:**Síntesis de *cis/trans*-1'-bencil-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina]**

5 Después el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1, $R_f = 0,31$).

Aceite ligeramente amarillo, Rendimiento 380 mg (92 %).

$C_{19}H_{21}NO_2$ (295,4)

E: Calculado: C 77,26; H 7,17; N 4,64

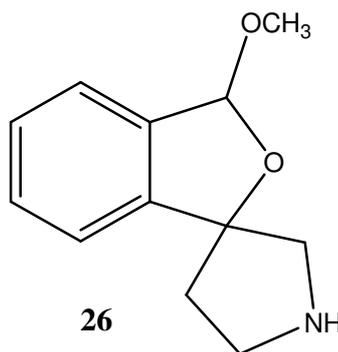
Hallado: C 77,03; H 7,11; N 4,74.

10 EM (EI): m/z (%) = 295 [M^+], 264 [$M^+ - OCH_3$], 131 [$M^+ - OCH_3, -NBn(CH_2)_2$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2905 (ν C-H), 1368 (δ -CH₃), 1081 (ν C-O), 750/ 697 (δ C-H benceno monosust.).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,24-2,35 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2,78-2,98 (m, 4 H, $CH_2CH_2NCH_2$), 3,43/3,46 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 3,66-3,77 (m, 2 H, NCH_2Ph), 6,06/6,07 (2 s, junto con 1 H, $ArCHOCH_3$ (cis, trans)), 7,23-7,40 (m, 9 H, aromat. H).

15 Relación de diastereómeros 51:49.

Ejemplo 26:**Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (26)**

20 Después la mezcla se filtró, el disolvente se eliminó completamente al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, metanol:amoníaco = 98:2, $R_f = 0,48$).

Aceite transparente, Rendimiento 520 mg (87 %).

$C_{12}H_{15}NO_2$ (205,3)

EM (EI): m/z (%) = 205 [M^+], 174 [$M^+ - OCH_3$], 131 [$M^+ - OCH_3, -NBn(CH_2)_2$].

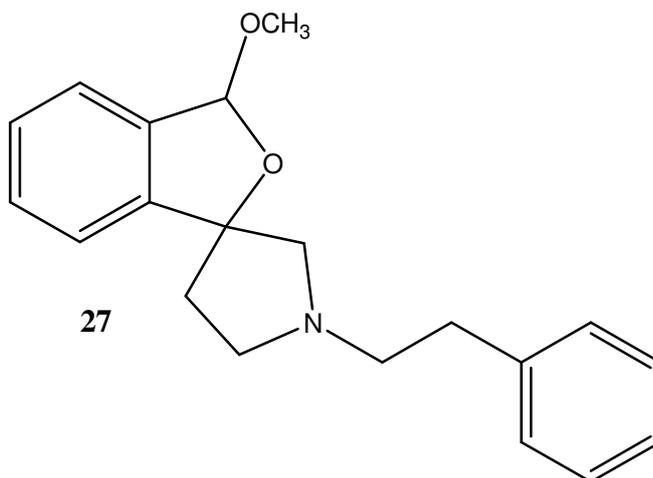
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2932/ 2878 (ν C-H), 1368 (δ -CH₃), 1081 (ν C-O), 750 (δ C-H).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 2,12-2,33 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,00-3,50 (m, 5 H, CH_2NHCH_2), 3,43/3,48 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 6,05/6,10 (2 s, junto con 1 H, ArCHOCH_3 (cis, trans)), 7,20-7,27 (2 d, $J = 7,4$ Hz, junto con 1 H, aromat. H (cis, trans)), 7,32-7,43 (m, 3 H, aromat. H).

Relación de diastereómeros 52:48.

5 **Ejemplo 27:**

Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-1'-(2-feniletíl)-3*H*-espiro [[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina]



Procedimiento 1

10 Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó completamente al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 cm, 10 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,28$).

Aceite ligeramente amarillo, Rendimiento 92,8 mg (30 %).

Procedimiento 2 (Microondas)

Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó completamente al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,28$).

15 Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 171 mg (55 %).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (309,4)

E: Calculado: C 77,24; H 7,56; N 4,47

Hallado: C 77,64; H 7,49; N 4,53.

EM (EI): m/z (%) = 278 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 218 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$].

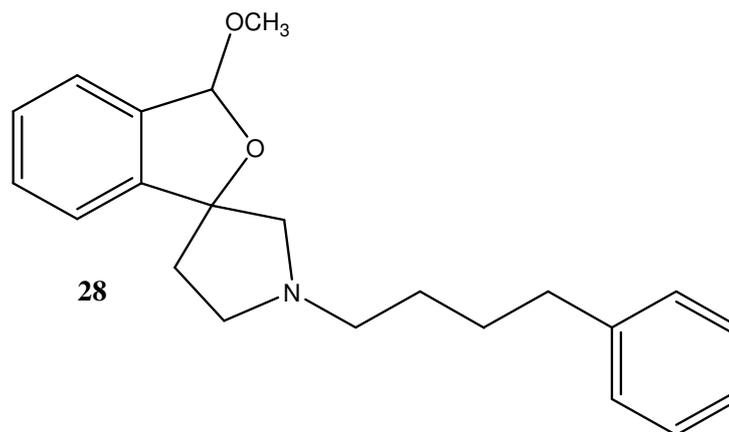
20 IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2927 (ν C-H), 1367 (δ - CH_3), 1081 (ν C-O), 749/ 698 (δ C-H benceno monosust.).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 2,29-2,36 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,86-3,03 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3,03-3,12 (m, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3,48/3,49 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 6,07/6,09 (2 s, junto con 1 H, ArCHOCH_3 (cis, trans)), 7,20-7,40 (m, 9 H, aromat. H).

Relación *cis:trans* 53:47.

25 **Ejemplo 28:**

Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina]

**Procedimiento 1**

Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó completamente al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 cm, 10 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,29$).

- 5 Aceite ligeramente amarillo, Rendimiento 230 mg (68 %).

Procedimiento 2

Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó completamente al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,29$).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 253 mg (75 %).

- 10 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (337,5)

E: Calculado: C 78,30; H 8,06; N 4,15

Hallado: C 77,92; H 8,12; N 4,02.

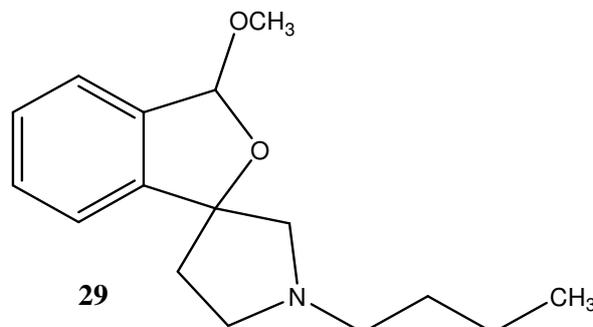
EM (EI): m/z (%) = 338 [M^+], 306 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 218 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_3\text{Ph}$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2932 (ν C-H), 1367 (δ - CH_3), 1082 (ν C-O), 747/ 698 (δ C-H benceno monosust.).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 1,51-1,53 (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$), 1,60-1,63 (m, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2,15-2,30 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,49-2,59 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2,60-2,91 (m, 4 H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3,39/3,40 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 5,98/6,00 (2 s, junto con 1 H, ArCHOCH_3 (cis, trans)), 7,10-7,32 (m, 9 H, aromat. H).

Relación de diastereómeros 51:49.

- 20 **Ejemplo 29:**

Síntesis de *cis/trans*-1'-butil-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina]**Procedimiento 1**

- 25 Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2 cm, 10 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 5:5, $R_f = 0,19$).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 88,9 mg (34 %).

Procedimiento 2

Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 5:5, $R_f = 0,19$).

5 Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 128 mg (49 %).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (261,4)

E: Calculado: C 73,66; H 8,89; N 5,04

Hallado: C 73,53; H 8,87; N 5,36.

EM (EI): m/z (%) = 261 [M^+], 230 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 218 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$].

10 IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929 (v C-H), 1367 (δ - CH_3), 1085 (v C-O), 754 (δ C-H).

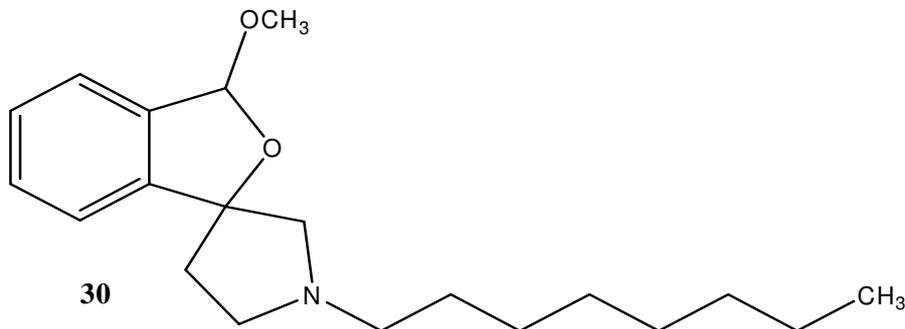
RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 0,92/0,93 (2 t, $J = 3,5$ Hz, junto con 3 H, CH_2CH_3 (cis, trans)), 1,25-1,41 (2 sext., $J = 7,2$ Hz, junto con 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (cis, trans)), 1,44-1,60 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,50-2,60 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2,75-2,87 (m, 1 H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 2,93-3,03 (m, 3 H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ (1 H), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$ (2 H)), 3,46/3,48 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 6,05/6,07 (2 s, junto con 1 H, ArCHOCH_3 (cis, trans)), 7,32-7,39 (m, 4 H, aromat. H).

15 Relación de diastereómeros 52:48.

Relación de diastereómeros 52:48.

Ejemplo 30:

Síntesis de *cis/trans*-3-metoxi-1'-octil-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina]



20 **Procedimiento 1**

Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,36$).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 85,7 mg (27 %).

Procedimiento 2

25 Después la mezcla se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 , el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (3 cm, 20 ml, ciclohexano:acetato de etilo = 7:3, $R_f = 0,36$).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 111 mg (35 %).

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (317,5)

E: Calculado: C 75,67; H 9,84; N 4,41

30 Hallado: C 75,03; H 10,01; N 4,26.

EM (EI): m/z (%) = 317 [M^+], 286 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 218 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925 (v C-H), 1367 (δ - CH_3), 1082 (v C-O), 752 (δ C-H).

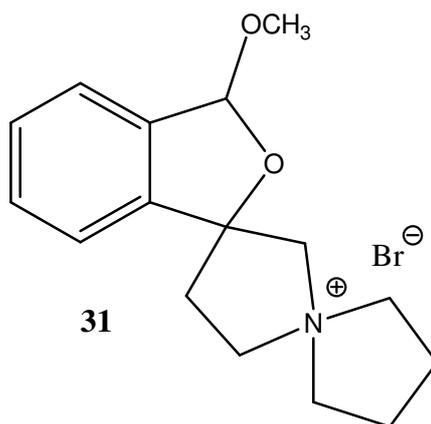
RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 0,85-0,89 (2 t, $J = 6,7$ Hz, junto con 3 H, CH_2CH_3 (cis, trans)), 1,22-1,38 (m, 10

H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1,50-1,60 (m, 2 H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 2,22-2,28 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,49-2,60 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2,72-2,83 (m, 1 H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 2,90-3,03 (m, 3 H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (1 H), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$ (2 H)), 3,46/3,48 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 6,05/6,07 (2 s, junto con 1 H, ArCHOCH_3 (cis, trans)), 7,32-7,39 (m, 4 H, aromat. H).

5 Relación de diastereómeros 57:43.

Ejemplo 31:

Síntesis de *cis/trans*-N,N-ciclobutil-3-metoxi-3*H*-espiro[bromuro de [2]benzofuran-1,3'-pirrolidinio]



Procedimiento 1

10 Sólido blanco, rendimiento 280 mg (82 %).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Br}$ (340,3)

Procedimiento 2

Sólido blanco, P.f. 109 °C, rendimiento 176 mg (91 %).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{I}$ (387,3)

15 *Análisis de Bromuro* $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Br}$ (340,3):

EM (EI): m/z (%) = 309 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 260 [$\text{M}^+ - \text{Br}^-$], 186 [$\text{M}^+ - \text{Br}^- - \text{OCH}_3 - (\text{CH}_2)_3$].

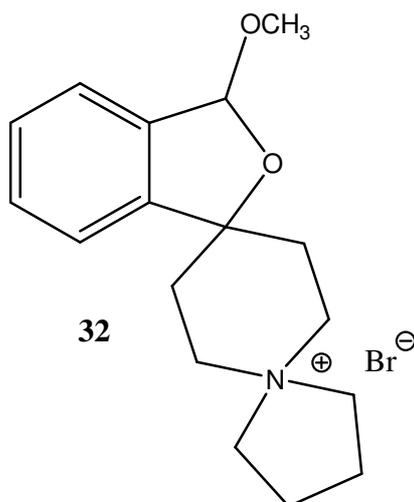
IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2977/ 2925 (v C-H), 1367 (δ - CH_3), 1081 (v C-O), 766 (δ C-H).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 2,20-2,35 (m, 4 H, $\text{N}^+\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2,54-2,67 (m, 1 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,74-7,90 (m, 1 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,49 (s, 3 H, OCH_3 (cis o trans)), 3,55 (s, 3 H, OCH_3 (cis o trans)), 3,76-4,11 (m, 8 H, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_4$), 6,16 (s, 1 H, ArCHOCH_3 (cis o trans)), 6,19 (s, 1 H, ArCHOCH_3 (cis o trans)), 7,44-7,62 (m, 4 H, aromat. H).

Relación de diastereómeros = 53:47.

Ejemplo 32:

Síntesis de N,N-ciclobutil-3-metoxi-3*H*-espiro[bromuro de [2]benzofuran-1,4'-piperidinio]



Sólido blanco, P.f. 124 °C, rendimiento 173 mg (98 %).

$C_{17}H_{24}NO_2Br$ (354,3)

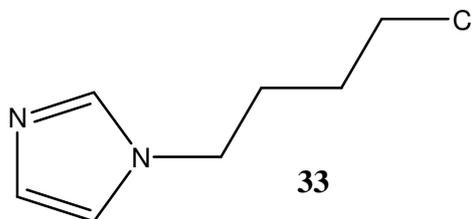
EM (EI): m/z (%) = 354 [M^+], 323 [$M^+ - OCH_3$].

5 IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952 (v C-H), 1373 (δ -CH₃), 1080 (v C-O), 762 (δ C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,90 (dd, J = 54,4/15,3 Hz, 2 H, $C(CH_2CH_2)_2N$), 2,27 (s, 4 H, $N^+(CH_2CH_2)_2$), 2,74-7,55 (m, 2 H, $C(CH_2CH_2)_2N$), 3,53 (s, 3 H, OCH_3), 3,58-3,86 (m, 8 H, $N^+(CH_2)_4$), 6,13 (s, 1 H, $ArCHOCH_3$), 7,41-7,48 (m, 4 H, aromat. H).

Ejemplo 33 (intermedio):

10 Síntesis de 1-(4-clorobutil)-1H-imidazol (intermedio)



Después el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (5 cm, 30 ml, acetato de etilo:metanol = 9:1, R_f = 0,31).

Aceite ligeramente amarillo, rendimiento 1,31 g (83 %).

15 $C_7H_{11}N_2Cl$ (158,6)

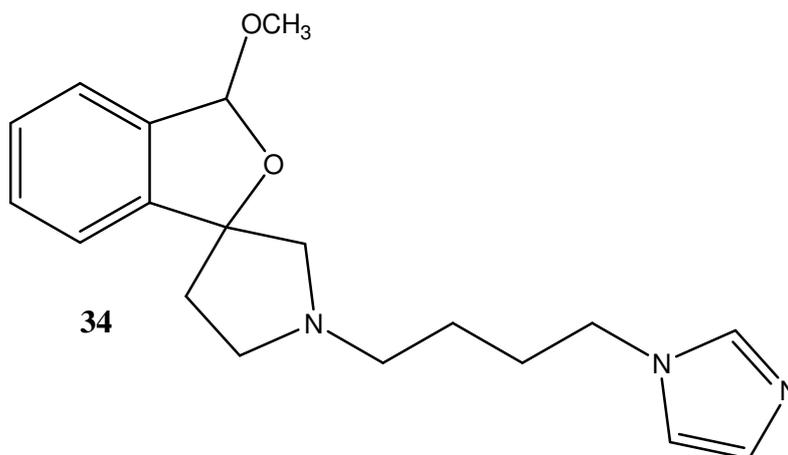
EM (EI): m/z (%) = 159 [M^+], 131 [$M^+ - CHN$], 123 [$M^+ - CHN, -Cl$], 82 [$M^+ - (CH_2)_3Cl$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2945 (v C-H), 1699 (v C=N), 737 (v C-Cl).

20 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,72-1,78 (m, 2 H, $N(CH_2)_2CH_2$), 1,91-1,96 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, CH_2Cl), 3,98 (t, J = 7,0 Hz, 2 H, NCH_2), 6,90 (s, 1 H, CH_2NCHCH), 7,05 (s, 1 H, CH_2NCHCH), 7,50 (s, 1 H, $NCHN$).

Ejemplo 34:

Síntesis de *cis/trans*-1'-(4-(1H-imidazol-1-il)-butil)-3-metoxi-3H-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina]



Aceite transparente, rendimiento 223 mg (65 %).

$C_{19}H_{25}N_3O_2$ (327,4)

E: Calculado: C 69,70; H 7,70; N 12,83

5 Hallado: C 69,60; H 7,82; N 11,79.

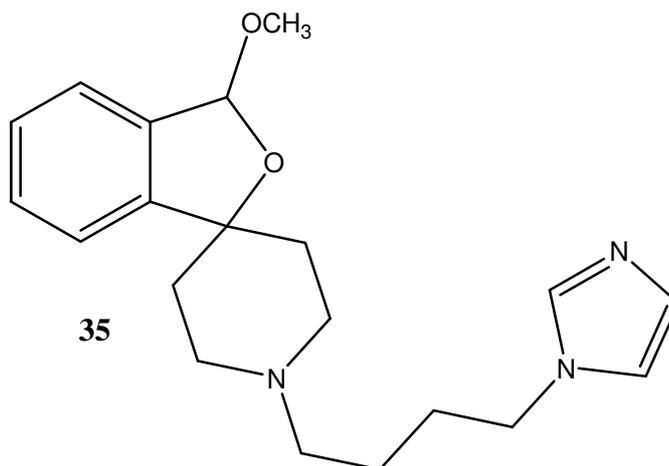
EM (EI): m/z (%) = 327 [M^+], 296 [$M^+ - OCH_3$], 218 [$M^+ - (CH_2)_3 - C_3H_3N_2$].

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935 (v C-H), 1367 (δ -CH₃), 1080 (v C-O), 756 (δ C-H).

10 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,49-1,58 (m, 2 H, $CH_2(CH_2)_2$ imid), 1,81-1,92 (m, 2 H, CH_2CH_2 imid), 2,18-2,35 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2,53-2,57 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2,66-2,78 (m, 1 H, $CH_2(CH_2)_3$ imid), 2,82-2,95 (m, 3 H, $CH_2(CH_2)_3$ imid (1 H), $CH_2CH_2NCH_2$ (2 H)), 3,45/3,47 (2 s, junto con 3 H, OCH_3 (cis, trans)), 3,92-3,99 (m, 2 H, $(CH_2)_3CH_2$ imid), 6,04/6,07 (2 s, junto con 1 H, $ArCHOCH_3$ (cis, trans)), 6,91 (s, 1 H, CH_2NCHCH), 7,04 (s, 1 H, CH_2NCHCH), 7,25-7,46 (m, 4 H, aromat. H), 7,50 (s, 1 H, $NCHN$).

Ejemplo 35:

Síntesis de 1'-(4-(1H-imidazol-1-yl)-butil)-3-metoxi-3H-espiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidina]



15

Aceite transparente, rendimiento 136 mg (43 %).

$C_{20}H_{27}N_3O_2$ (341,5)

E: Calculado: C 70,35; H 7,97; N 12,31

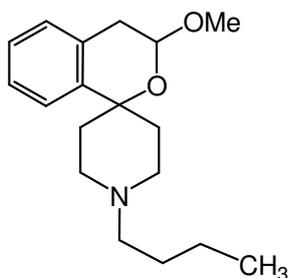
Hallado: C 69,60; H 7,82; N 11,79.

20 EM (EI): m/z (%) = 310 [$M^+ - OCH_3$], 232 [$M^+ - (CH_2)_3C_3H_3N_2$].

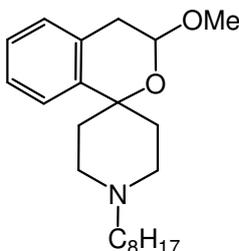
IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2943 (v C-H), 1376 (δ -CH₃), 1080 (v C-O), 758 (δ C-H).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 1,58-1,68 (m, 3 H, CH₂(CH₂)₂imid (2 H), C(CH₂CH₂)₂N (1 H)), 1,81-1,86 (m, 3 H, CH₂CH₂imid (2 H), C(CH₂CH₂)₂N (1 H)), 1,98-2,23 (m, 2 H, C(CH₂CH₂)₂N), 2,48-2,55 (m, 4 H, C(CH₂CH₂)₂N), 2,86-2,97 (m, 2 H, CH₂(CH₂)₃imid), 3,46 (s, 3 H, OCH₃), 3,98 (t, J = 7,0 Hz, 2 H, (CH₂)₃CH₂imid), 6,06 (s, 1 H, ArCHOCH₃), 6,92 (s, 1 H, CH₂NCHCH), 7,05 (s, 1 H, CH₂NCHCH), 7,17-7,38 (m, 4 H, aromat. H), 7,48 (s, 1 H, NCHN).

Ejemplo 36:



Ejemplo 37:



10

Los ejemplos 36 y 37 se prepararon de manera análoga a los procedimientos descritos en Maier et Wünsch; J. Med. Chem. 2002, 45, 438-448 o Maier et Wünsch; J. Med. Chem. 2002, 45, 4923-4930.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

A) *In vitro*

15 Se probaron algunos compuestos representativos de la invención determinando su actividad como inhibidores de sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos:

Sigma-1 (versión A)

La preparación de membranas de cerebro y los ensayos de unión para el receptor σ_1 se realizaron tal como se ha descrito (DeHaven-Hudkins y cols., 1992) con algunas modificaciones. En resumen, los cerebros de cobayas se
20 homogeneizaron en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un homogeneizador Kinematica Polytron PT 3000 a 15.000 r.p.m. durante 30 s. El homogeneizado se centrifugó a 1.000 g durante 10 min. a 4 °C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48.000 g durante 15 min. a 4 °C. El sedimento se resuspendió en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min. y se centrifugó a 48.000 g durante 20 min. a 4 °C. A continuación, el sedimento se resuspendió en tampón Tris-HCl recién preparado (50 mM, pH 7,4) y se almacenó sobre hielo hasta su uso.
25

Cada tubo de ensayo contenía 10 μ l de [³H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μ l de suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración final de tejido de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. Se definió la unión no específica por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Todos los tubos se incubaron a 37 °C durante 150 min. antes del término de la reacción por filtración rápida
30 sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente sumergidos en una solución de polietilimina al 0,5 % durante al menos 1 h]. Los filtros se lavaron después cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) frío. Después de la adición de un cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se equilibrasen durante la noche. Se determinó la cantidad de radiactividad unida por espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteínas se determinaron por el
35 procedimiento de Lowry y cols. (1951).

Sigma-1 (versión B)

En resumen la preparación de receptor σ_1 se preparó a partir de cerebro de cobaya. Los cerebros se homogeneizaron en solución de sacarosa (0,32 M) de 5 a 6 veces su volumen y homogeneizada. El homogenado se centrifugó (a 2900 r.p.m., 4 °C, 10 minutos). El sobrenadante se centrifugó de nuevo (23500 x g, 4 °C, 20 minutos). El sedimento se resuspendió en un tampón de Tris, se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó (23500 x g, 4 °C, 20 min.). El sedimento se resuspendió en tampón TRIS frío y se homogeneizó. Después se midió el contenido en proteínas (aproximadamente 1,5 mg/ml) y el homogenado se congeló a -80 °C para uso posterior.

El radioligando usado fue [3 H]-(+)-pentazocina en tampón TRIS. En un volumen de 200 μ l se dieron 50 μ l de tampón TRIS, 50 μ l de solución de compuesto de concentración variante, 50 μ l de solución de radioligando (8 nM; dando como resultado 2 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de preparación de receptor (aproximadamente 1,5 mg/ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. La placa se cerró y se agitó durante 2,5 horas a 37 °C y 500 r.p.m. A continuación los solventes se retiraron por un cosechador a través del filtro. Después de aclarar con H₂O el filtro se midió en un contador de centelleo (protocolo de [3 H]).

Sigma-2 (versión A)

Se realizaron estudios de unión para el receptor σ_2 tal como se ha descrito (Radesca y cols., 1991) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros procedentes de ratones con receptores sigma tipo 1 (σ_1) desactivados en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, enfriado en hielo, que contiene sacarosa 320 mM (tampón Tris-sacarosa) con un homogeneizador de Potter-Elvehjem (10 pases a 500 r.p.m.). Los homogeneizados se centrifugaron después a 1.000 g durante 10 min. a 4 °C y se guardaron los sobrenadantes. Los sedimentos se resuspendieron por agitación en vórtex en 2 ml/g de tampón Tris-sacarosa enfriado en hielo y se centrifugaron de nuevo a 1.000 g durante 10 min. Los sobrenadantes de 1.000 g combinados se centrifugaron a 31.000 g durante 15 min. a 4 °C. Los sedimentos se resuspendieron por agitación en vórtex en 3 ml/g de Tris-HCl 10 mM, pH 7,4 y la suspensión se guardó a 25 °C durante 15 min. Después de la centrifugación a 31.000 g durante 15 min., los sedimentos se resuspendieron por homogeneización en Potter Elvehjem suave hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM, pH 7,4.

Los tubos de ensayo contenían 10 μ l de [3 H]DTG (concentración final de 3 nM), 400 μ l de suspensión de tejido (5,3 ml/g en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) a un volumen de ensayo final de 0,5 ml. Se definió la unión no específica por la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Todos los tubos se incubaron a 25 °C durante 120 min. antes del término de la reacción por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [previamente empapados en una solución de polietilenimina al 0,5 % durante al menos 1 hora]. Los filtros se lavaron tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón Tris-HCl (10 mM, pH 8,0) frío. Después de la adición de un cóctel de centelleo se dejó a las muestras equilibrarse durante la noche. La cantidad de radiactividad unida se determinó por espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Las concentraciones de proteínas se determinaron por el procedimiento de Lowry y cols. (1951).

Bibliografía

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

Radesca, L., W.D. Bowen y L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pyrrolidiny)cyclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, J. Med. Chem. 34, 3065-3074.

Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu L., 2003, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma1) knockout mice, European Journal of Neuroscience, vol. 18, 2188-2196.

Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr y R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem, 193, 265.

Sigma-2 (versión B)

En resumen la preparación de receptor σ_2 se preparó a partir de hígado de rata. Los hígados se homogeneizaron en solución de sacarosa (0,32 M) de 5 a 6 veces su volumen y homogeneizada.

El homogenado se centrifugó (a 2900 r.p.m., 4 °C, 10 minutos). El sobrenadante se centrifugó de nuevo (31000 x g, 4 °C, 20 minutos). El sedimento se resuspendió en un tampón de Tris, se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó (23500 x g, 4 °C, 20 min.). El sedimento se resuspendió en tampón TRIS frío de pH 8 y se homogeneizó. Después se midió el contenido en proteínas (aproximadamente 2 mg/ml) y el homogenado se congeló a -80 °C para uso posterior.

El radioligando usado fue [3 H]-(+)-ditolilguanidina en tampón TRIS de pH 8. Los sitios de unión a σ_1 se enmascararon

por solución de (+)-pentazocina en tampón de TRIS de pH 8.

5 En un volumen de 200 μ l se dieron 50 μ l de solución de compuesto de concentración variante, 50 μ l de solución de (+)-pentazocina (2 μ M; dando como resultado 500 nM en el ensayo), 50 μ l de solución de radioligando (12 nM; dando como resultado 3 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de preparación de receptor (aproximadamente 2 mg/ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. La placa se cerró y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y 500 r.p.m. A continuación los solventes se retiraron por un cosechador a través del filtro. Después de aclarar con H₂O el filtro se midió en un contador de centelleo (protocolo de [³H]).

Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

Ejemplo	% unión a σ 1 10 ⁻⁶ M (Ki nM)	% unión a σ 1 10 ⁻⁷ M (Ki nM)	% unión a σ 1 10 ⁻⁸ M (Ki nM)	% unión a σ 2 10 ⁻⁶ M (Ki nM)
18	96,2 (70)			
1		34		
2	12,9			27,8
10	56			7,6
11	49			18,8
14	46,3			45,4
15	27,6			56,3
6	38,8			32,2
7	14			54,3
20		89,5	32	
21		67	32	
22		52	29	
23		70,4	0,8	
25		88	22,2	
27		92,2	40,4	
28		80,4	27,4	
29		68,9	45,6	
30		91,5	41,8	
36	100,8 (2,3)			39,7
37	103,9			72,6

10

B) In vivo

Efecto de la capsaicina en el desarrollo de alodinia mecánica

Este modelo usa los filamentos de von-Frey y es un modelo para probar los efectos o síntomas del dolor

neuropático, la alodinia etc.

Interés del modelo:

La inyección de 1 µg de capsaicina a animales de experimentación produce dolor agudo seguido de hiperalgesia / alodinia

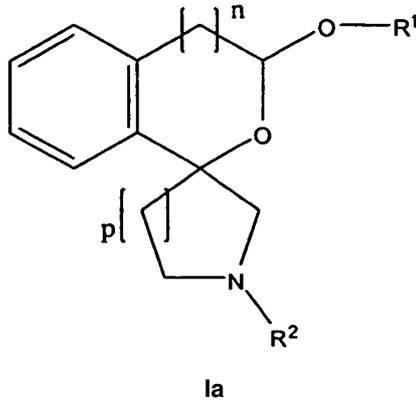
5 Los mecanismos que implican dolor agudo inducido por capsaicina e hiperalgesia se conocen relativamente bien (principalmente la activación de nociceptores periféricos y la sensibilización de neuronas de la médula espinal, respectivamente).

10 El protocolo de prueba para todas las pruebas con filamentos de von Frey: después de la habituación, los ratones se trataron en primer lugar con el compuesto de prueba (o con el disolvente en los controles). Después se inyecta 1 µg de capsaicina (al 1 % en DMSO) en su pata dando como resultado desarrollar dolor en la pata afectada. La pata afectada se trata después con un estímulo mecánico y se mide el tiempo de latencia antes de que la pata se retire.

Usando esta prueba farmacológica, los compuestos según el ejemplo 22 y el ejemplo 25 mostraron un claro efecto antialodínico. Se probaron a 16 mg/kg i.p. en 8 animales cada uno y se obtuvieron un $45,67 \pm 9,62$ % y $44,28 \pm 9,49$ % respectivamente de alivio del dolor.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general Ia,



5 en la que

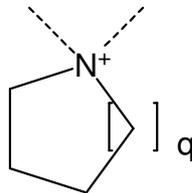
n se selecciona de 0 o 1;

p se selecciona de 1 o 2;

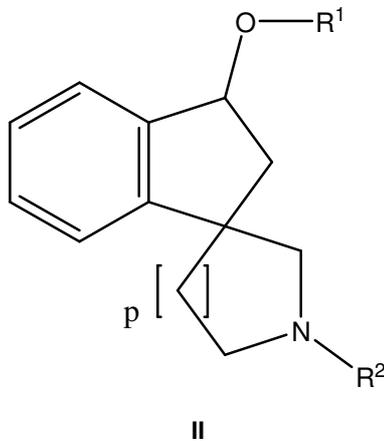
R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

10 R² se selecciona de hidrogeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₁₋₆, heteroarilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al menos monosustituidos;

o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



15 2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula general II,



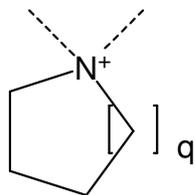
en la que

p se selecciona de 1 o 2;

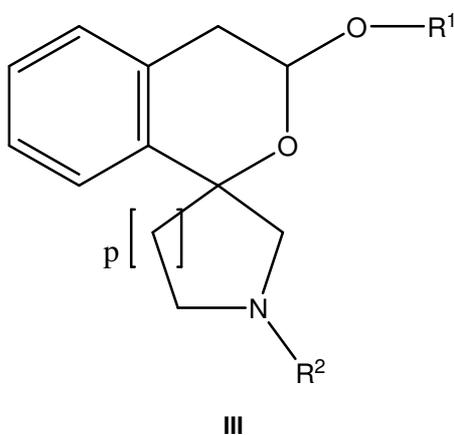
20 R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₁₋₆, heteroarilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heterocicilo opcionalmente al menos monosustituidos;

5 o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general III,



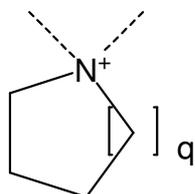
10 en la que

p se selecciona de 1 o 2;

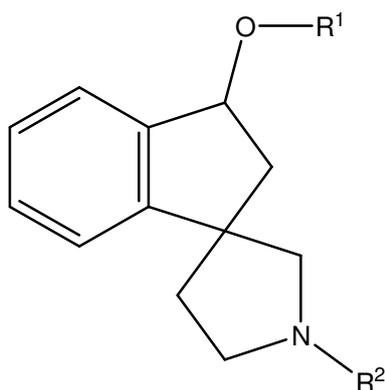
R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

15 R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₁₋₆, heteroarilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heterocicilo opcionalmente al menos monosustituidos;

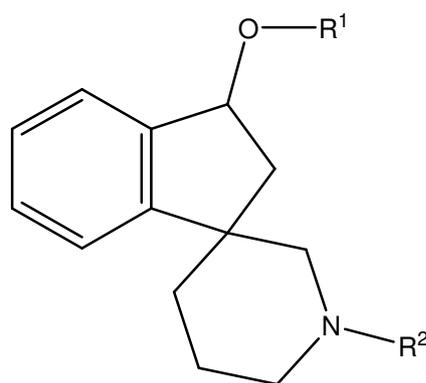
o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



4. Compuesto según la reivindicación 2, que tiene una cualquiera de las fórmulas generales IIa o IIb,



IIa



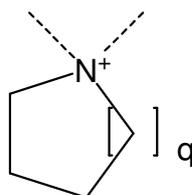
IIb

en la que

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

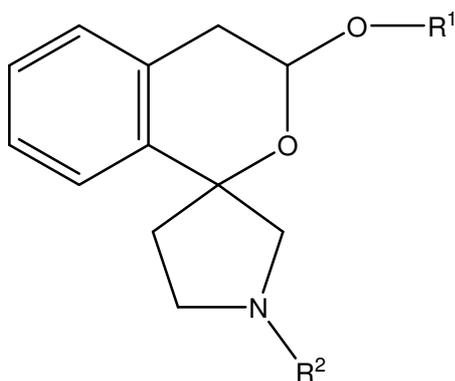
- 5 R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₁₋₆, heteroarilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido;

o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):

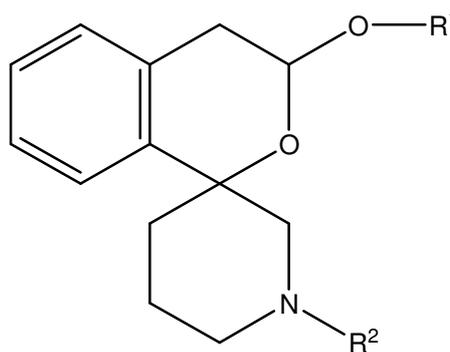


10

5. Compuesto según la reivindicación 3, que tiene una cualquiera de las fórmulas generales IIIa o IIIb,



IIIa



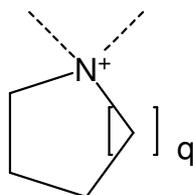
IIIb

en la que

- 15 R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₁₋₆, heteroarilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo (CH₂)₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido;

- 20 o R² junto con el nitrógeno unido está uniendo el nitrógeno en un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** R¹ se selecciona de H, CH₃ o C₂H₅.

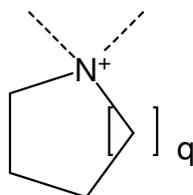
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** R² se selecciona de

- 5 hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₂₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; heteroarilo o heteroarilo (CH₂)₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido;

o **caracterizado porque** R² se selecciona de

- 10 hidrógeno; grupo alifático C₄₋₁₂ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado; arilo (CH₂)₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, alquilo (CH₂)₁₋₆-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido;

o **caracterizado porque** R² forma junto con el nitrógeno unido un complejo cicloalquil-espiro formando así un amonio cuaternario según la fórmula X (con q siendo 1 o 2):



- 15 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₁₋₁₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; arilo (CH₂)₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido; heteroarilo (CH₂)₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido.

- 20 9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R² se selecciona de hidrógeno; grupo alifático C₄₋₁₀ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; arilo (CH₂)₁₋₄, sustituido o no sustituido; heteroarilo (CH₂)₁₋₄, sustituido o no sustituido, o R² se selecciona de alquilo C₄₋₁₀ lineal opcionalmente al menos monosustituido o alquilo (CH₂)₁₋₄-heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** el compuesto se selecciona de

1'-Bencil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (1) (2)

- 25 3-Metoxi-1'-(2-feniletíl)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (4) (5)

3-Metoxi-1'-(3-fenilpropil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (6) (7)

3-Metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (8) (9)

1'-Butil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (10) (11)

1'-Hexil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (12) (13)

- 30 3-Metoxi-1'-octil-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (14) (15)

1'-Decil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-piperidina] (16) (17)

1'-Bencil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (18)

3-Metoxi-1'-(2-feniletíl)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (20)

3-Metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (21)

- 35 1'-Butil-3-metoxi-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (22)

- 3-Metoxi-1'-octil-3,4-dihidroespiro[[2]benzopiran-1,3'-pirrolidina] (23)
- 1'-Bencil-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (25)
- 3-Metoxi-1'-(2-feniletíl)-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (27)
- 3-Metoxi-1'-(4-fenilbutil)-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (28)
- 5 1'-Butil-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (29)
- 3-Metoxi-1'-octil-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (30)
- N,N-Ciclobutil-3-metoxi-3*H*-espiro[bromuro de [2]benzofuran-1,3'-pirrolidinio] (31) o
- 1'-(4-(1*H*-imidazol-1-il)-butil)-3-metoxi-3*H*-espiro[[2]benzofuran-1,3'-pirrolidina] (34);
- 10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 15 12. Uso de un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediadas por los receptores sigma.
13. Uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto
- 20 el trastorno esporádico como el 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 autoinmunitarias o
- 25 cáncer; o
- en el que la enfermedad es dolor, dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia o alodinia mecánica.
14. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediadas por los receptores sigma.
- 30 15. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento o para la profilaxis de una enfermedad o afección mediadas por los receptores sigma en donde la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno esporádico como el familiar (hipertrigliceridemia hereditaria),
- 35 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 autoinmunitarias o cáncer; o
- 40 en donde la enfermedad es dolor, dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia o alodinia mecánica.