(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 433 205**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2008** **E 08707767 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013** **EP 2121689**

(54) Título: **Derivados de ciclohexano espirocíclicos**

(30) Prioridad:

22.02.2007 DE 102007009235

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2013

(73) Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE

(72) Inventor/es:

SCHUNK, STEFAN;
ZEMOLKA, SASKIA;
SAUNDERS, DEREK;
GRUSS, MICHAEL y
GRAUBAUM, HEINZ

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 433 205 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 ciclohexano espirocíclicos.

La presente invención se refiere a derivados de ciclohexano espirocíclicos, a un método para su producción, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de derivados de ciclohexano espirocíclicos para la producción de medicamentos.

El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno de los receptores ORL1 análogo al receptor opioide (Meunier y col., Nature 377, 1995, p. 532-535) que pertenece a la familia de los receptores opioides, se encuentra en muchas regiones del cerebro y de la médula espinal y posee una gran afinidad por el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo a los receptores opioides μ, κ y δ y la secuencia de aminoácidos del péptido de nociceptina tiene una alta similitud con las de los péptidos opioides conocidos. La activación del receptor inducida por nociceptina produce, mediante el acoplamiento a proteínas $G_{i/o}$, una inhibición de la adenilato-ciclasa (Meunier y col., Nature 377, 1995, p. 532-535).

Después de una administración intercerebro-ventricular, el péptido nociceptina muestra actividad pronociceptiva e hiperalérgica en diferentes modelos animales (Reinscheid y col., Science 270, 1995, p. 792-794). Estas indicaciones pueden explicarse como una inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y col., Neuroscience 75, 1996, p. 333-337). En este contexto también pudo comprobarse una actividad ansiolítica de la nociceptina (Jenck y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

Por otro lado, en diferentes modelos animales, en particular después de una administración intratecal, se ha demostrado también un efecto antinociceptivo para la nociceptina. La nociceptina tiene actividad antinociceptiva en diferentes modelos de dolor, por ejemplo en el ensayo de retracción de cola en el ratón Tail-Flick (King y col., Neurosci. Lett, 223, 1997, 113-116). En modelos de dolor neuropático también pudo comprobarse un efecto antinociceptivo de la nociceptina, que es particularmente interesante debido a que la actividad de la nociceptina aumenta después de una axotomía de los nervios espinales. Al contrario que con los opioides clásicos, cuya actividad disminuye en estas condiciones (Abdulla y Smith, J.Neurosci., 18, 1998, p. 9685-9694).

El receptor ORL-1 participa además en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Entre ellos el aprendizaje y la formación de la memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, p. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, p. 1858-1864) y otros procesos. En el artículo resumido de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283) se muestra una visión general de las indicaciones o eventos biológicos en los cuales el receptor ORL1 juega un papel o muy probablemente podría jugarlo. Se mencionan, entre otros: analgesia, estimulación y regulación de la ingesta alimenticia, efecto sobre los agonistas μ como la morfina, tratamiento de síntomas de abstinencia, reducción del potencial de los opioides de crear dependencia, ansiolisis, modulación de la actividad motora, disfunciones de la memoria, epilepsia; modulación de la emisión de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y con ello enfermedades neurodegenerativas; afectación del sistema cardiovascular, activación de la erección, diuresis, antinatriuresis, equilibrio de electrolitos, presión arterial, enfermedades de retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes de las vías respiratorias, reflejo de micción (incontinencia urinaria). Se discute además el uso de los agonistas y antagonistas como anorécticos, analgésicos (también en coadministración con opioides) o como nootrópicos.

Correspondientemente polifacéticas son las posibilidades de aplicación de los compuestos que se unen al receptor ORL1 activándolo o inhibiéndolo. Además de éste, sin embargo, otros receptores opioides tienen un relevante papel en la terapia del dolor, pero también en otras de las indicaciones referidas, como el receptor μ, pero también en los otros subtipos de estos receptores opioides, esto es δ y κ. Así, es conveniente conocer si estos compuestos tienen también actividad sobre estos receptores opioides.

En el documento WO 2004043967 se describen derivados de ciclohexano espirocíclicos que tienen una alta afinidad por el receptor ORL1, pero también por el receptor opioide μ. La WO 2004043967 describe compuestos generales donde R^3 significa alquilo o cicloalquilo. Pero no se menciona compuestos ilustrativos que formen parte de este subgrupo.

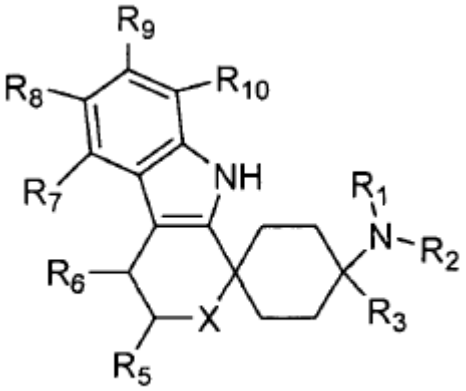
La Solubilidad es una propiedad importante en referencia a la biodisponibilidad y un factor importante en cuanto a la efectividad y, con ello, del éxito del desarrollo farmacológico. Para aumentar la solubilidad se aplican procesos aparatosos tales como la producción de micro- y nano-partículas (por ejemplo Exp. Op. Dug Disc. 2007, 2, 145), siendo más sencillo y predecible el desarrollo de compuestos que tengan una mayor solubilidad manteniendo la misma efectividad.

Una desventaja de los compuestos ilustrativos descritos en la WO 2004043967 es la escasa solubilidad de los mismos.

El objetivo de la presente invención es proporcionar medicamentos que sean activos en el sistema nociceptina/receptor ORL1 y que tengan una solubilidad mayor que los compuestos del documento WO 2004043967.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que determinados compuestos que, aún ya descritos en el documento WO 2004043967 de forma general, no se proporcionan a partir de compuestos ilustrativos, y que tienen una solubilidad mayor que los compuestos de ejemplo presentados.

Así, el objeto de la invención son los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I,



I

donde

R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ o $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, donde R^{11} representa H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteteroarilo unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

R^3 representa alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido;

R^5 representa =O; H; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13}, cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido mediante un alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;

R^6 representa H; F, Cl, NO_2, CF_3, OR^{13}, SR^{13}, SO_2R^{13}, SO_2OR^{13}, CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3});

o R^5 y R^6 significan juntos $(CH_2)_n$ con n = 2, 3, 4, 5 ó 6, pudiendo haberse reemplazado átomos de hidrógeno individuales por F, Cl, Br, I, NO_2, CF_3, OR^{13}, CN o alquilo(C_{1-5});

R^7, R^8, R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H; F, Cl, Br, I, NO_2, CF_3, OR^{13}, SR^{13}, SO_2R^{13}, SO_2OR^{13}, $NHC(=O)NR^{14}R^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-8}), mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3}); siendo R^{13} en cada caso H, alquilo(C_{1-5}) en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3});

R^{14} y R^{15} representan, independientemente uno de otro, H; alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo enlazados mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso no sustituido o mono o polisustituido;

o R^{14} y R^{15} forman juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, siendo R^{16} H; alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

X representa O, S, SO, SO_2 o NR^{17}; siendo R^{17} H; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR^{12} o SO_2R^{12}, siendo R^{12} H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido, o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso no sustituido o mono o polisustituido, OR^{13}; $NR^{14}R^{15}$;

en forma de racemato, de enantiómeros, diastereómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

En referencia a los diferentes grupos, por ejemplo R^7, R^8, R^9 y R^{10}, y a los sustituyentes de éstos omo, por ejemplo OR^{13}, SR^{13}, SO_2R^{13} o $COOR^{13}$, un sustituyente tal como R^{13} para dos o más grupos, por ejemplo R^7, R^8, R^9 y R^{10}, puede tener diferentes significados dentro de la misma sustancia.

Los compuestos de la invención tienen una alta capacidad de unión al receptor ORL-1 y a otros receptores opioides.

En el sentido de la presente invención, las expresiones “alquilo(C_{1-8})”, “alquilo(C_{1-5})” y alquilo(C_{1-3})” incluyen grupos hidrocarburo acícliclos saturados o insaturados que pueden ser ramificados o lineales, y no insustituidos o mono o polisustituidos, teniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, respectivamente, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C, respectivamente 1, 2 ó 3 átomos de C, es decir, alcanilos(C_{1-8}), alquenilos(C_{2-8}) y alquinilos(C_{2-8}), respectivamente, alcanilos(C_{1-5}), alquenilos(C_{2-5}) y alquinilos(C_{2-5}), respectivamente, alcanilos(C_{1-3}), alquenilos(C_{2-3}) y alquinilos(C_{2-3}). Los alquenilos tienen al menos un enlace doble C-C y los alquinilos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexilo, hexenilo, hexinilo, heptilo, heptenilo, heptinilo, octilo, octenilo u octinilo. En el sentido de la presente invención son particularmente preferentes metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

Para los fines de la presente invención, la expresión “cicloalquilo” o “cicloalquilo(C_{3-8})” se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo los hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), no sustituidos o mono o polisustituidos. El cicloalquilo(C_{3-8}) se selecciona ventajosamente de entre el grupo que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. En el sentido de la presente invención son particularmente preferentes ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Por el término $(CH_2)_{3-6}$ debe entenderse $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

En el contexto de la presente invención, la expresión “arilo” se refiere a sistemas de anillo carbocíclicos de hasta 14 miembros de anillo que comprenden al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en los anillos, entre ellos fenilos, naftilos y fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos y tetralinilos. Los grupos arilo pueden estar condensados también con otros sistemas anulares saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede ser no sustituido o mono o polisustituido, pudiendo los sustituyentes para arilo ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición arbitraria y posible del arilo. Son particularmente ventajosos los grupos fenilo o naftilo.

La expresión “heteroarilo” se refiere a un grupo cíclico aromático de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo, opcionalmente también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y estar el heterociclo no sustituido o mono o polisustituido; en el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquier posición arbitraria y posible del heteroarilo. El heterociclo puede formar parte también de un sistema bi o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo unirse a los compuestos de estructura general I mediante cualquier miembro del ciclo arbitrario y posible del heteroarilo.

En referencia a las definiciones de los sustituyentes, “alquilo” significa “alquilo(C_{1-5}) a menos que el “alquilo” se defina de forma más precisa.

En referencia a “alquilo” y “cicloalquilo”, en el sentido de la presente invención se entiende por el término “sustituido” la sustitución de uno o más hidrógenos por F, Cl, Br, I, -CN, NH_2, $N(CH_3)_2$, NO_2, SH, OH, OCH_3, OC_2H_5, debiéndose entender por grupos polisustituidos aquellos que están sustituidos en átomos diferentes o en átomos iguales varias veces, es decir dos o tres veces, por ejemplo tres veces, en el mismo átomo de C, como en el caso del CF_3, o en diferentes lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-$CHCl_2$. La polisustitución puede realizarse con el mismo o con diferentes sustituyentes. Opcionalmente, un sustituyente puede estar sustituido a su vez; así -C_2H_5 por ejemplo también comprende -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH. En el sentido de la presente invención es preferente que el alquilo o el cicloalquilo estén sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$, preferentemente con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$. Es particularmente preferente que el alquilo o el cicloalquilo estén sustituidos con OH, OCH_3 u OC_2H_5.

Con relación a “arilo” o “heteroarilo”, en el sentido de la presente invención se entiende por “mono o polisustituido” la sustitución una o varias veces, por ejemplo dos, tres, cuatro o cinco veces, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema cíclico por F, Cl, Br, I, -CN, NH_2, $N(CH_3)_2$, NO_2, OCH_3, OC_2H_5, CF_3, CH_3, C_2H_5; en uno u opcionalmente diferentes átomos (pudiendo eventualmente estar sustituido un sustituyente a su vez). Aquí, la polisustitución se realiza con el mismo o con diferentes sustituyentes. En el sentido de la presente invención, es particularmente preferente que el arilo o el heteroarilo estén sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$.

Por el término sal debe entenderse cualquier forma del principio activo de la invención donde éste adopte forma iónica, tenga carga eléctrica y esté acoplado un contra-ión (catión o anión), respectivamente, que se encuentra en solución. Así, el término también incluye complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular, complejos debidos a una actividad iónica recíproca. En particular, se entiende por sal (y esta es a la vez una realización preferente de la presente invención) las sales fisiológicamente compatibles, en particular sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos, o también con un ácido fisiológicamente compatible o una sal formada con un catión fisiológicamente compatible.

En el sentido de la presente invención, por el término sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos se entienden sales de al menos uno de los compuestos de la invención -generalmente protonizado, por ejemplo, en el nitrógeno- como catión, con al menos un anión, y que es compatible fisiológicamente -en particular para la administración al hombre y/o a un mamífero. En el sentido de la presente invención, se entiende particularmente la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, esto es sales del respectivo principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son compatibles fisiológicamente, en particular para su administración al hombre y/o a mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de sales determinadas son aquellas de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacarínico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Son particularmente preferetes las sales clorhidrato, citrato y hemicitrato.

En el sentido de la presente invención, por el término sal formada con un ácido fisiológicamente compatible se entienden sales del respectivo principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son compatibles fisiológicamente, en particular para la administración al hombre y/o a un mamífero. Son particularmente preferentes el clorhidrato y el citrato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacarínico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de la presente invención, por el término de sal fisiológicamente compatible con cationes o bases se entienden sales de al menos uno de los compuestos de la invención -generalmente de un ácido (desprotonizado)- como anión, con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en particular para la administración al hombre y/o a un mamífero. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinostérreos, pero también de amonio, en particular sales (mono-) o (di-)sódicas, (mono-) o (di-) potásicas, de magnesio o de calcio.

En el sentido de la presente invención, por el término de sal formada con un catión fisiológicamente compatible se entienden sales de al menos uno de los compuestos respectivos, como anión, con al menos un catión inorgánico que es fisiológicamente compatible, en particular para la administración al hombre y/o a un mamífero. Son particularmtente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinostérreos, pero también sales de amonio, en particular sales de (mono-) o (di-) sodio, (mono-) o (di-) potasio, magnesio o calcio.

Son preferentes los compuestos de fórmula general I donde

R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, H; alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteteroarilo unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

o los grupos R^1 y R^2 forman juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ o $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, siendo R^{11} H; alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteteroarilo unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

R^3 representa alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido;

R^5 representa =O; H; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13}, cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteteroarilo unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

R^6 representa H; F, Cl, NO_2, CF_3, OR^{13}, SR^{13}, SO_2R^{13}, SO_2OR^{13}, CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3});

o R^5 y R^6 significan juntos $(CH_2)_n$ con n = 2, 3, 4, 5 ó 6, pudiendo sustituirse átomos de hidrógeno individuales también por F, Cl, Br, I NO_2, CF_3, OR^{13}, CN o alquilo(C_{1-5});

R^7, R^8, R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, NO_2, CF_3, OR^{13}, SR^{13}, SO_2R^{13}, SO_2OR^{13}, $NHC(=O)NR^{14}R^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-8}), mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3}); siendo R^{13} H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido, o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3});

R^{14} y R^{15} representanm independientemente uno de otro, H; alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;

o R^{14} y R^{15} forman juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, siendo R^{16} H, alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

X representa O, S, SO, SO_2 o NR^{17}; siendo R^{17} H, alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR^{12} o SO_2R^{12}, siendo R^{12} H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido, o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso no sustituido o mono o polisustituido, OR^{13}; $NR^{14}R^{15}$;

significando aquí “alquilo sustituido” o “cicloalquilo sustituido” un alquilo o un cicloalquilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$ y significando “arilo sustituido” o “heteroarilo sustituido” un arilo o heteroarilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$,

en forma de racemato; de enantiómeros, diastereómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles,

con la excepción del compuesto 2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina.

En una realización preferente de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la invención: R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-8}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o

no sustituido; o fenilo o bencilo no sustituido o mono o polisustituido, o representan juntos un anillo y significan $(CH_2)_{3-6}$,

en particular R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, H, metilo, etilo, n-propilo, o representan juntos -$CH_2CH_2CH_2$- o -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, preferentemente siendo sólo uno de ambos grupos R^1 y R^2 H.

Con particular preferencia, R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, H, CH_3 o C_2H_5, no siendo ambos grupo R^1 y R^2 H, o R^1 y R^2 forman un anillo y representan -$CH_2CH_2CH_2$- o -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-.

Con especial preferencia, R^1 y R^2 representan H o CH_3, no siendo R^1 y R^2 simultáneamente CH_3, en particular representan CH_3.

Son también preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I donde R^3 representa etilo, n-propilo, 2-propilo, alilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido con OH, OCH_3 u OC_2H_5; en particular R^3 representa etilo, n-propilo, 2-propilo, alilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido con OH, OCH_3 u OC_2H_5.

Son particularmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos de fórmula general I donde R^3 significa etilo, n-propilo o n-butilo, no sustituido o mono o polisustituido con OH, OCH_3 u OC_2H_5, en particular con OCH_3.

En una realizacion preferente de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la invención, el grupo R^5 representa H, CH_3, COOH, $COOCH_3$ o CH_2OH.

Son particularmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos donde R^5 es H.

Son también preferentes los derivados de ciclohexano sustituidos de fórmula general I donde R^6 representa H, metilo, etilo, CF_3, bencilo o fenilo, pudiendo estar sustituidos el grupo bencilo o fenilo con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$.

Son particularmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R^6 es H.

Son también preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R^7, R^8, R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}), lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OCH_3, NH_2, COOH, $COOCH_3$, $NHCH_3$, tienilo, pirimidinilo, piridilo, $N(CH_3)_2$ o NO_2; en especial uno de los grupos R^7, R^8, R^9 y R^{10} es H, alquilo(C_{1-5}) lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, COOH, $COOCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, o $N(CH_3)_2$ o NO_2, mientras que los demás grupos son H, o dos de los grupos R^7, R^8, R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}) lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, COOH, $COOCH_3$, NH_2, $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$ o NO_2, mientras que los demás grupos son H.

Son particularmente preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R^7, R^8, R^9 y R^{10} son H, F, OH, Cl u OCH_3.

Aquellos compuestos donde X representa O son muy particularmente preferentes. Además son muy particularmente preferentes los compuestos de fórmula general I donde X es NR^{17}.

Son preferentes los derivados de ciclohexano espirocíclicos donde R^{17} significa COR^{12} y R^{12} significa H, alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-8}), o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso no sustituidos o mono o polisustituidos, o $NR^{14}R^{15}$; en particular, R^{12} es H, bencilo, fenetilo, fenetenilo, en cada caso no sustituido o sustituido con OCH_3; CH_3, 2,2-dimetilpropilo o ciclopentilo.

Son muy particularmente preferentes los compuestos del grupo:

4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-hidroxi-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2,2,2-trifluoroacetato

6’-hidroxi-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclo-hexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-metilcarbonil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-ciclopentil-carbonil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-2,2-dimetilpropano-carbonil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-(3,4-dimetoxi-bencilcarbonil)-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotri-carboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-etilaminocarbonil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-4-metoxibencilaminocarbonil-espiro-[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-metil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N-etil-N-metil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N-bencil-N-metil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N-fenil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina

4-butil-6’-fluor-4-(*N*-morfolino)-1’,3’,4’,9’-tetrahidro-espiro[ciclohexan-1,1’-pirano[3,4-b]indol]

4-butil-6’-fluor-4-(*N*-morfolino)-1’,3’,4’,9’-tetrahidro-espiro[ciclohexan-1,1’-pirano[3,4-b]indol]

4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclo-hexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclo-hexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclo-hexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclo-hexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2’-etilaminocarbonil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina

4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N-bencil-4-alil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N-fenil-4-alil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina

6’-fluor-4’,9’-dihidro-N-(4-metoxibencil)-4-alil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina

N-{6’-fluor-4’,9’-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

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

N-{6’-fluor-4’,9’-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-piperidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

N-{6’-fluor-4’,9’-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-n-metilpiperazina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6’-hidroxi-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

2’,3’,4’,9’-tetrahidro—N,N-dimetil-4-butil-2’-(2-feniletencarbonil)-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

opcionalmente también en foma de mezcla.

Las sustancias de la invención actúan, por ejemplo, sobre el receptor ORL-1, relevante en el contexto de diferentes enfermedades, de manera que son apropiadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por tanto, otro objeto de la invención son medicamentos que contienen al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención, así como opcionalmente aditivos y/o coadyuvantes apropiados y/o opcionalmente otros principios activos.

Los medicamentos de la invención opcionalmente contienen, además de al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención, coadyuvantes y aditivos apropiados, así como también excipientes, cargas,

disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglomerantes y pueden administrarse en forma de medicamento líquido, en solución inyectable, gotas o jarabes, en forma de medicamento semisólido como granulados, comprimidos, pelets, parches, cápsulas, parches/parches de rociado o aerosoles. La selección de los coadyuvantes etc., así como la cantidad a emplear de los mismos depende de si el fármaco se administra vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, en la piel, las mucosas o los ojos. Son adecuadas para la administración oral las preparaciones en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y sueros, mientras que para la administración parenteral, tópica e inhalatoria son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones en seco de fácil reconstitución y también esprays. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, eventualmente con adición de agentes promotores de la penetración en la piel, son preparaciones de administración percutánea apropiadas. Las preparaciones de admninistración oral o percutánea pueden liberar los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la invención en forma retardada. Los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la invención pueden administrarse también en formas de depósito parenteral de liberación lenta, por ejemplo como implantes o bombas implantadas. En principio es posible adicionar a los medicamentos de la invención otras sustancias activas que son conocidas por el especialista.

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función de su peso, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Habitualmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 0,5 mg/kg, de al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención.

En una realización preferente del medicamento, un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención está presente como diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

Según se desprende de la introducción del estado de la técnica, el receptor ORL1 ha sido identificado en particular en eventos de dolor. Correspondientemente, es posible usar los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la invención para la producción de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

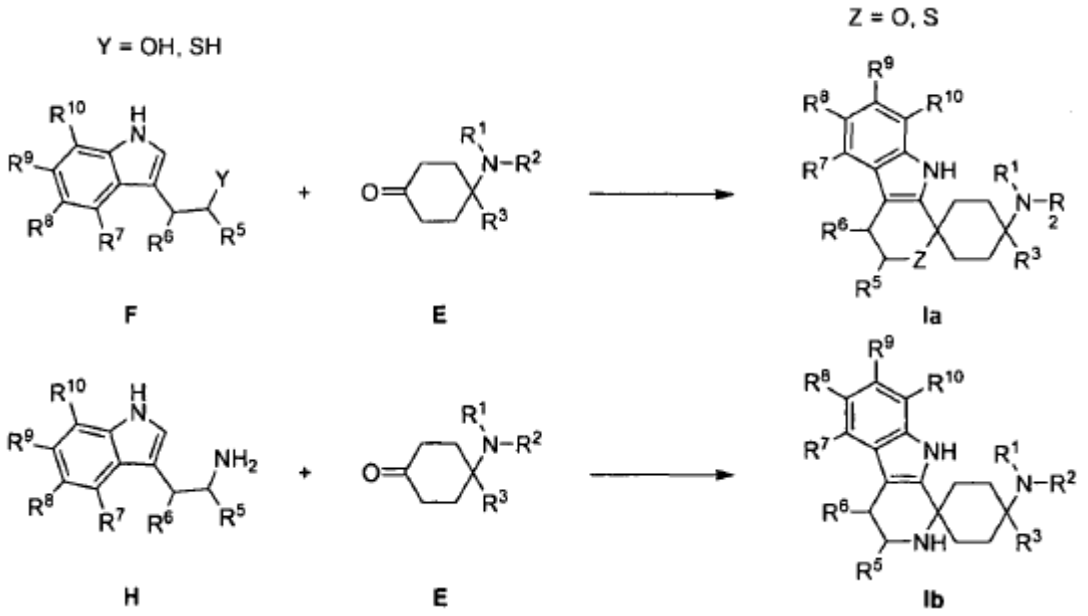
Así, otro objeto de la invención es el uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención para la producción de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención es el uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento de estados de angustia, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas en general, disfunciones del aprendizaje y de la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o de drogas y/o de fármacos, disfunción sexual, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, disfunciones auditivas, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta alimenticia, anorexia, obesidad, disfunciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la coadministración en un tratamiento con un analgésico opioide o con anestésicoa, para la diuresis y antinatriuresis, para la ansiolisis, para modular la actividad motora, para modular la emisión de neurotransmisores y en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ella, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de dependencia de los opioides.

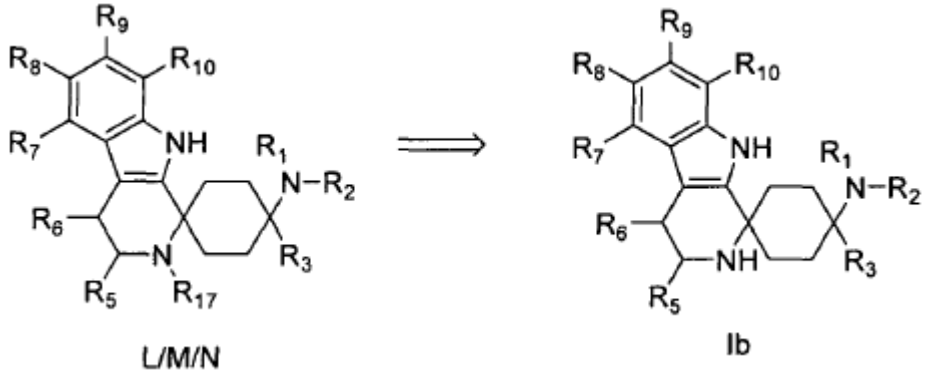
En uno de los usos precedentes puede ser preferente que el derivado de ciclohexano espirocíclico empleado esté presente como diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención es un método para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones antes referidas, de un mamífero no humano o del ser humano que requiere un tratamiento contra el dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un derivado de ciclohexano espirocíclico o de un medicamento según la invención.

Otro objeto de la invención es un método para la producción de los derivados de ciclohexano espirocíclicos de la invención tal como se detalla en la siguiente descripción y los ejemplos. Así, es particularmente apropiado un método para la producción de un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención donde un derivado de ciclohexanona de fórmula general E se transforma con un derivado indol de fórmula general F o H.



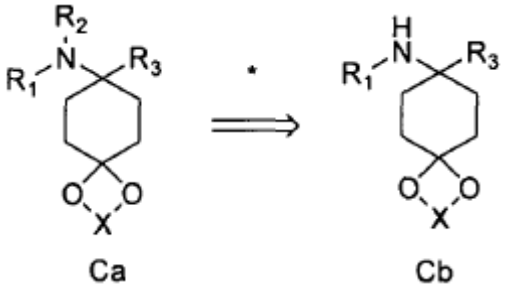
Los triptofoles de tipo F (Y = O) pueden reaccionar en reacciones de tipo Oxa-Pictet-Spengler y las triptaminas de tipo H en reacciones de tipo Pictet-Spengler con cetonas adicionando al menos un reactivo apropiado del grupo de los ácidos, anhídridos, ésteres o sales en una reacción débilmente ácida o con ácidos de Lewis, formando los productos de fórmula I. La reacción se produce de manera análoga con X = SH. Preferentemente aquí se emplea un reactivo del grupo de los ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos o ácidos sulfónicos o sus respectivos anhídridos, carboxilatos de sililtrialquilo, sales de reacción ácida, ácidos inorgánicos o de Lewis seleccionados de entre el grupo que incluye trifluoruro de boro, clururo de indio(III), tetracloruro de titanio, cluro de aluminio(III), o con adición de al menos una sal de un metal de transición, preferentemente con adición de al menos un triflato de un metal de transición (trifluorometanosulfonato de un metal de transición), con particular preferencia con adición de un metal de trifluorometanosulfonato de metal de transición seleccionado de entre el grupo consistente en trifluorometanosulfonato de escandio (III), trifluorometanosulfonato de iterbio(III) y trifluorometanosulfonato de indio(III), opcionalmente con adición de celite, con reactantes y reactivos ligados en fase sólida, a alta o baja temperatura, con o sin irradiación de microondas, opcionalmente en un disolvente o en una mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo en hidrocarburos clorados o no clorados, preferentemente aromáticos, acetonitrilo; en disolventes éter, preferentemente dietil éter o THF; o en nitrometano, en casos apropiados también en alcoholes o agua. Es particularmente preferente el uso de para-toluensulfonato de piridinio, pentóxido de fósforo en presencia de celite, trifluoruro-eterato de boro, ácido trifluoracético, ortotitanato de tetraisopropilo junto con ácido trifluoroacético, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, ácido trifluorometano-sulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, éster polifosfato, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, HCl gas, ácido sulfúrico junto con tampón acetato, tetracloruro de estaño.



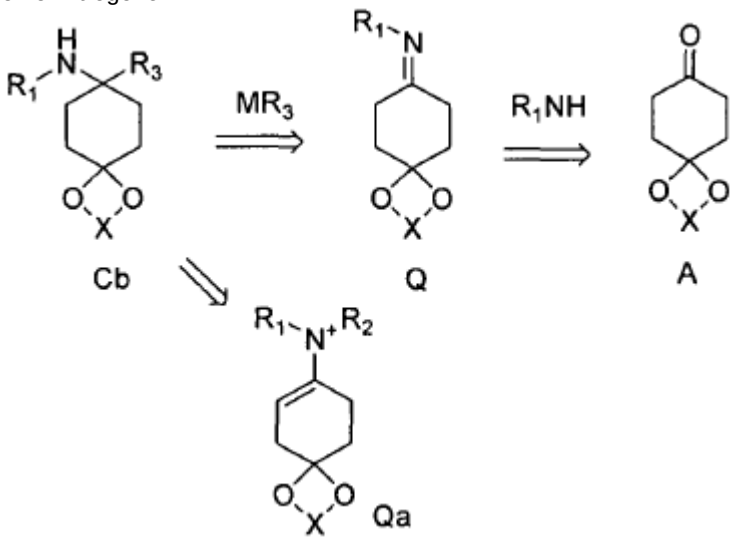
Las aminas secundarias del tipo Ib pueden ser aciladas, sulfoniladas o carbamoiliadas con métodos conocidos por el experto para formar compuestos del tipo L/M/N. Preferentemente estas reacciones se llevan a cabo a alta temperatura, en particular bajo irradiación con microondas. Un método de este tipo conocido por el experto puede producir la transformación con un anhídrido o un cloruro ácido con adición de una base, por ejemplo trietilamina.

Síntesis de los bloques cetónicos

Los compuestos de fórmula E pueden ser liberados de los acetales C correspondientes o de las sales D mediante métodos conocidos por el experto, por eliminación de la protección con ácidos. Aquí X se selecciona de entre un grupo alquilo, alquilo/alquilideno/ con arilo o alquilideno sustituido con alquilo (saturado/insaturado)



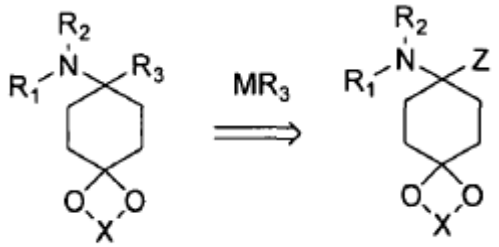
Los aminocetales Cb con como máximo un sustituyente en el átomo de nitrógeno pueden transformarse según métodos conocidos, esto es por aminación reductora, en los amino-acetales Ca correspondientes con uno o dos sustituyentes adiciones en el nitrógeno.



Los aminocetales Cb con como máximo un sustituyente en el átomo de nitrógeno pueden obtenerse según métodos conocidos por el experto, por adición de nucleófilos de carbono en sales de iminas Q, preferentemente con compuestos organometálicos, en disolventes inertes, con particular preferencia con reactivos de Grignard o compuestos organolitio, preferentemente con éteres, preferentemente a temperaturas de -100ºC hasta temperatura ambiente.

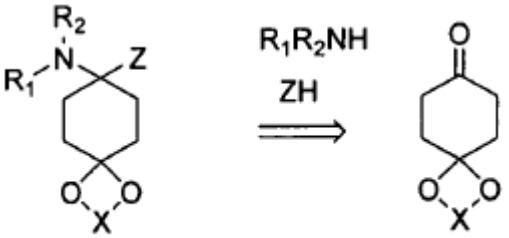
Los aminocetales C con dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno pueden obtenerse también según métodos conocidos por el experto, por adición de nucleófilos de carbono en sales de enaminas Qa, preferentemente con compuestos organometálicos, en disolventes inertes.

La producción de las iminas es conocida de la literatura.



Ca/b B

También es posible obtener los acetales C por sustitución de grupos volátiles apropiados Z en las estructuras de fórmula B. Grupos volátiles apropiados son, preferentemente, grupos ciano; grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos volátiles apropiados son grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y grupos pirazol-1-ilo (Katritzky y col., Synthesis 1989, 66-69). Una vía particularmente adecuada para los compuestos de estructura C es la transformación de los aminonitrilos B con compuestos organométalicos correspondientes, preferentemente con compuestos de Grignard, preferentemente con éteres, preferentemente a temperatura ambiente. Los compuestos organometálicos pueden adquirirse en el mercado o producirse según métodos conocidos. Una vía particularmente adecuada para los compuestos de estructura C es la transformación de los aminotriazoles B con compuestos organométalicos correspondientes, preferentemente con compuestos de Grignard, preferentemente con éteres, preferentemente a TA. Los compuestos organometálicos pueden adquirirse en el mercado o pueden producirse según métodos conocidos de la literatura.



B A

Las estructuras de fórmula B pueden obtenerse mediante reacción de las cetonas A con aminas y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H apropiados son, por ejemplo, ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Una ruta particularmente preferente para los compuestos de estructura B es la transformación de cetonas con cianuros metálicos y las aminas correspondientes en presencia de ácido, preferentemente en un alcohol, a temperaturas de -40ºC a 60ºC, preferentemente a temperatura ambiente con cianuros de metales alcalinos en metanol. Otra vía particularmente preferente para las estructuras B es la transformación de cetonas con 1,2,3-triazol y la amina correspondiente bajo condiciones deshidratantes, preferentemente usando un separador de agua a alta temperatura en un disolvente inerte o usando una criba molecular u otro medio de secado. Análogamente pueden introducirse estructuras análogas a B con grupos benzotriazol o pirazol en lugar de grupos triazol.

Los compuestos de fórmulas generales F y H son comerciales o su producción es conocida del estado de la técnica o deducible de manera obvia para el experto en la materia del estado de la técnica. A este respecto son particularmente relevantes los siguientes documentos: Jirkovsky y col., J.Heterocycl. Chem, 12, 1975, 937940; Beck y col., J. Chem, Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada y col., Tetrahedron Lett. 39, 1996, 7099-7102; Garden y col., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer y col., J. Med. Chem, 23, 1980, 424-430; Bandini y col., J. Org. Chem, 67, 15, 2002, 5386-5389; Davis y col., J. Med. Chem, 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi y col., J. Med. Chem, 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave y col., Bioorg. Med. Chem, Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim, Acta; 2, 1919; 239; Katz y col., J. Med. Chem, 31, 6, 1988, 1244-1250; Bac y col., *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2819; Ma y col., *J. Org. Chem,* 2001, 66, 4525; Kato y col., J. Fluorine Chem, 99, 1, 1999, 5-8.

Investigación de la solubilidad

Se realizaron ensayos de solubilidad con dos compuestos de la invención y cinco compuestos ilustrativos. Los datos se obtuvieron de una serie de compuestos que, además del grupo en R^3, tienen gran similitud, para garantizar la comparación. Resultó que los compuestos con un grupo alquilo en R^3 son bastante más solubles que los compuestos que tienen un grupo fenilo o tienilo en R^3. Sorprendentemente, justamente estas variantes estructurales son las que causan un incremento de la solubilidad. La introducción de un grupo OH en R^8, una forma típica de derivatización (metabolización) que es realizada por el organismo vivo para aumentar la solubilidad con el fin dela eliminación renal de un compuesto, no produjo un incremento significativo de la solubilidad (compuestos V-4 y V-5).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos explican más detalladamente la invención, pero no limitan su idea general.
Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.
Todas las temperaturas son sin corregir.
La indicación "éter" significa dietil éter, "EE" acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalente" significa equivalente de cantidad de sustancia, "PF" es punto de fusión o intervalo de fusión, "desc." significa descomposición, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (libre de agua), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minuto, "h" horas, "d" días, "vol%" por ciento en volumen, "m%" por ciento en masa y "M" es una la concentración en mol/l.
Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se usó gel de sílice 60 (0,040 – 0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt.
Los análisis de cromatografía de capa delgada fueron realizados con placas preparadas de HPTLC, gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt.
Las proporciones en mezcla de eluyentes para el análisis cromatográfico se indican siempre en volumen/volumen.

Cetonas

Bloque B-1: 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (B-1)
A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (50 ml) y metanol (30 ml) se adicionó bajo enfriamiento con hielo una solución acuosa de dimetilamina al 40% (116 ml, 0,92 mol), ciclohexan-1,4-diona monoetilencetal (30,0 g, 0,192 mol) y cianuro potásico (30,0 g, 0,46 mol). La mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y a continuación se extrajo, después de adicionar agua (80 ml), con éter (4 x 100 ml). Después de concentrar la solución, se absorbió el residuo en diclorometano (200 ml) y se secó durante una noche sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica fue concentrada y se obtuvo el cetal B-1 como un sólido blanco. Rendimiento: 38,9 g (96%). Punto de fusión: 86-88ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,57 (2 H, m); 1,72 (2 H; m); 1,85 (2 H, m); 1,99 (2 H, m); 2,25 (6 H, s); 3,87 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 30,02; 31,32; 60,66; 63,77; 106,31; 118,40.

Bloque B-2: 8-(etilmetilamino)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (B-2)A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (15 ml, 60 mmol) y metanol (10 ml) se adicionó bajo enfriamiento con hielo primero etilmetilamina (16,0 g, 23 ml, 262 mmol) y agua (10 ml), a continuación 1,4-dioxaespiro[4.5]deca-8-ona (9,40 g, 60 mmol) y cianuro potásico (9,20 g, 141 mmol). La mezcla reactiva se agitó durante 5 d a temperatura ambiente. A continuación se adicionó agua (100 ml) y se extrajo la solución con dietil éter (5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y concentraron en vacío. Rendimiento: 10,8 g (80%), aceite amarillo.
^{1}H-NMR (DMSOd_6): 1,04 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,50-1,59 (m, 2H); 1,68-1,77 (m, 2H); 1,89-1,95 (m, 2H); 1,98-2,06 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,42-2,48 (m, 2H, superpuesto por la señal de DMSO); 3,87 (s, 4H).

Bloque E-1: (*Este bloque se obtuvo en lugar del producto buscado. Es evidente que es posible también producir deliberadamente **D-1** con bromuro de etilmagnesio y **B-1**)* **(8-etil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)dimetilamina (D-1)**

Se adicionó gota a gota una mezcla de bromuro de etilo (30,0 g, 0,3 mol) y 3-bromopiridina (16,0 g, 0,1 mol) a magnesio en polvo (10,0 g) en dietil éter (50 ml). Una vez concluída la formación de Grignard, se mezcló la solución gris a 0ºC en 15 min con el aminonitrilo B-1 (10,5 g, 47,6 mmol) en THF (80 ml) y la solución reactiva se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se mezcló bajo enfriamiento con hielo la solución reactiva con una solución al 20% de cloruro de amonio (50 ml) y agua (50 ml). La solución reactiva se diluyó con dietil éter (100 ml), se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo 2x con Et_2O (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y con una disolución de NaCl (50 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo fue absorbido en 2-butanona (200 ml) y mezclado a 0ºC con Me_3SiCl (10 ml). La solución reactiva se agitó bajo humedad atmosférica durante 5 h y el sólido precipitado se aspiró. Rendimiento: 6,8 g (64%), sólido marrón claro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,94 (3 H, t); 1,51-1,60 (2 H, m); 1,77-1,86 (8 H, m); 2,64 (6 H, 2 s); 3,83-3,89 (4 H, m).

4-dimetilamino-4-etilciclohexanona (E-1)
El clorhidrato de **D-1** (6.67, 0.026 mmol) fue disuelto en HCl 6N (40 ml) y agitado durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se extrajo dos veces con dietil éter (100 ml). A continuación se ajustó a pH alcalino bajo enfriamiento con hielo con NaOH 5N y se extrajo nuevamente tres veces con Et_2O (100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con $NaSO_4$, filtradas y el disolvente eliminado en vacío. Rendimiento: 4,16 g (92%), aceite marrón.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,81 (3 H, t); 1,43-1,50 (2 H, q); 1,67-1,89 (2 H, m); 1,83-1,89 (2 H, m); 1,99-2,06 (2 H, m); 2,22 (6 H, 2 s); 2,39-2,43 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 8,71; 21,99; 30,41; 36,17; 37,07; 38,66; 55,53; 210,57.

Bloque E-2:
Variante 1: (8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)dimetilamina, clorhidrato (D-2)
Se preparó 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo **B-1** (10,5 g, 50 mmol) en THF (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y argón. Se adicionó, gota a gota, en 15 min, cloruro de butil-magnesio 2M en THF (62,5 ml, 125 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La preparación se mezcló bajo enfriamiento con hielo con una solución al 20% de cloruro de amonio (37 ml) y agua (50 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentró en vacío. El producto bruto (2,05 g) fue disuelto en etil metil cetona (75 ml), se mezcló bajo enfriamiento con hielo con $ClSiMe_3$ (9,5 ml, 75 mmol) y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. El precipitado blanco aparecido fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 3,1 g (22%).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,91 (3 H, t); 1,31 (4 H, m); 1,56 (2 H, m); 1,75 (8 H, m); 2,64 (6 H, s); 3,87 (4 H, s); 9,87 (1 H, s).

Variante 1: 4-butil-4-dimetilamino-ciclohexanona (E-2)

Se preparó (8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)dimetilamina, clorhidrato, D-2 (3,10 g, 11,1 mmol) en H_2O (4,7 ml) y HCl conc. (7 ml) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La preparación fue extraída con éter (1 x 15 ml), la fase acuosa se ajustó a pH alcalino bajo enfriamiento con hielo con NaOH 5N y se extrajo con diclormetano (3 x 20 ml). La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío. Rendimiento: 1,96 g (89%), aceite.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,88 (3 H, t); 1,23 (4 H, m); 1,40 (2 H, m); 1,68 (2 H, m); 1,91 (2H, m); 2,31 (2 H, m); 2,22 (6 H, s); 2,42 (2 H, m).^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 13,91; 23,21; 26,06; 29,53; 31,07; 37,04; 38,88; 55,36; 210,37.

Variante 2: (8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)dimetilamina, clorhidrato (D-2)
A una solución del aminonitrilo **B-1** (38,3 g, 0,182 mol) en tetrahidrofurano abs. (420 ml) se adicionó, bajo enfriamiento con una mezcla de hielo y sal común, lentamente, una solución 2M de cloruro de n-butil-magnesio en THF (228 ml, 0,456 mol) bajo argón. La temperatura de reacción no debía sobrepasar aquí los 10ºC. A continuación, se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se obtuvo una solución marrón clara. Para el acabado de la mezcla reactiva, se adicionó gota a gota, bajo enfriamiento con hielo (0 a 10ºC), una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml). Se obtuvo así un sólido blanco, que fue disuelto por la adición de agua (aproximadamente 250 ml). La mezcla reactiva se extrajo con dietil éter (4 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (100 ml), se secó y concentró. Se obtuvo un aceite amarillo (44,5 g) que contenía, además del compuesto de butilo deseado, todavía el educto nitrilo. El producto bruto fue disuelto en etil metil cetona (275 ml), mezclado bajo enfriamiento con hielo con $ClSiMe_3$ (32 ml, 0,245 mol) y agitado en un matraz abierto a temperatura ambiente. El clorhidrato **D-2** fue separado por filtración repetida a un intervalo de 2 h. Después de un tiempo de reacción de 6-8 h pudo aislarse el clorhidrato de D2 con un rendimiento del 82% (41,8 g) como un sólido blanco.

Variante 2: 4-butil-4-dimetilamino-ciclohexanona (E-2)

El clorhidrato de **D-2** (41,8 g, 0,15 mmol) fue disuelto en agua (78 ml) y mezclado bajo agitación y enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico al 37% (100 ml, 1,2 mol). La mezcla reactiva clara se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. Al finalizar la hidrólisis, la mezcla reactiva se extrajo con dietil éter (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos se retiraron. La fase orgánica se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica 5N (aproximadamente 250 ml) y se agitó vigorosamente. La solución se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 70 ml), se secaron y concentraron. La cetona **E-2** se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 96% (28,4 g). El rendimiento de la cetona **E-2**, relativo al cetal usado en la primera etapa, era del 75%.

Bloque E-3: 1-cloro-4-metoxibutano
Se preparó hidruro sódico (24,0 g, 1,0 mol) y yodometano (142 g, 1,0 mol) en THF abs. (350 ml). Bajo argón y enfriamiento con hielo se adicionó gota a gota, en 1,5 h, una solución de 4-cloro-1-butanol (54 g, 0,5 mol) en THF abs. (50 ml), apareciendo una ligera generación de gas. La preparación fue agitada durante 24 h a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla reactiva, gota a gota, una solución al 20% de NH_4Cl (130 ml). La fase orgánica fue separada, secada en Na_2SO_4 y el agente de secado separado mediante filtración. La fase orgánica fue destilada a presión normal. Punto de ebullición: 150-162ºC. Rendimiento: 10,4 g (17%).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,93 (2 H, m); 3,23 (3 H; s); 3,44 (2 H, t); 3,66 (2 H, t).

[8-(4-metoxibutil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (C-3)
Se mezcló magnesio (1,62 g, 66,8 mmol) e I_2 en dietil éter abs. (25 ml), bajo atmósfera de argón y calentamiento temporal, con una solución de 1-cloro-4-metoxibutano (8,19 g, 66,8 mmol) en éter abs. (12 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a reflujo hasta que el magnesio se había disuelto en gran medida. Bajo enfriamiento con hielo, se adicionó gota a gota una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo **B-1** (10,5 g, 50,1 mmol) en THF abs. (40 ml). Se obtuvo una precipitación viscosa y se adicionó más THF abs. (20 ml) para mejorar la

mezcla. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. La preparación se mezcló, bajo enfriamiento con hielo, con una solución de NH_4Cl (20%, 80 ml) y agua (100 ml), se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (80 ml) y agua (80 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con cloroformo/metanol (50:1 ⇒ 20:1 ⇒ 9:1). Rendimiento: 6,44 g (59%), aceite amarillo.
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 19,81; 27,10; 29,26; 30,34; 35,79; 37,48; 57,76: 63,72; 64,07; 71,35; 106,46.

4-dimetilamino-4-(4-metoxibutil)ciclohexanona (E-3)
Se disolvió [8-(4-metoxi-butil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (**C-3**) (6,44 g, 23,7 mmol) en agua (9,3 ml), se mezcló con HCl conc. (14,6 ml) y se agitó durante 4 d a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se lavó con éter (2 x 50 ml). A continuación la solución se alcalinizó con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 ml), secadas con Na_2SO_4, filtradas y el disolvente eliminado en vacío. Rendimiento: 4,91 g (91%), aceite amarillo.
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 20,56; 29,75; 29,83; 30,98; 36,92; 37,06; 55,40: 57,73; 71,76; 210,39.

Bloque E-4: 1-cloro-3-metoxipropano
Se disolvió 3-metoxipropan-1-ol (47,1 g, 50 ml, 0,523 mol) en piridina (41,3 g, 42,6 ml, 0,523 mol), se enfrió a 10ºC y se mezcló a 10-30ºC, bajo agitación vigorosa, gota a gota, con cloruro de tionilo (93,3 g, 56,9 ml, 0,784 mol). Se obtuvo una precipitación sólida; la mezcla fue agitada durante 3 h más a 65ºC. La mezcla se vertió sobre una mezcla de hielo (130 g) y HCl conc. (26 ml). La solución acuosa fue extraída con éter (2 x 20 ml) y las fases orgánicas se lavaron con una disolución de K_2CO_3. Al adicionar el agente de secado K_2CO_3, se observó una vigorosa generación de gas, por lo que se dejó reposar la solución durante la noche. El agente de secado fue retirado por filtración y la fase orgánica se lavó con una disolución de K_2CO_3 hasta reacción alcalina. La fase orgánica fue separada, lavada con agua y secada en K_2CO_3, filtrada y destilada a presión normal. Punto de ebullición: 113ºC. Rendimiento: 41,2 g (72%), líquido incoloro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,93 (2 H, m); 3,23 (3 H; s); 3,44 (2 H, t); 3,66 (2 H, t).

[8-(3-metoxipropil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (C-4)
Se mezcló magnesio (10,0 g, 92 mmol) e I_2 en dietil éter abs. (30 ml), gota a gota, bajo atmósfera de argón y calentamiento temporal, con una solución de 1-cloro-3-metoxipropano (10,0 g, 92 mmol) en éter absoluto (abs.) (15 ml). La mezcla fue agitada a continuación durante 60 min a reflujo, hasta que el magnesio se había disuelto en buen grado. Bajo enfriamiento con hielo se adicionó gota a gota una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo **B-1** (9,68 g, 46 mmol) en THF abs. (30 ml). Se obtuvo una precipitación viscosa y se adicionó 100 ml THF abs. más para mejorar la mezcla. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. La preparación fue mezclada bajo enfriamiento con hielo con una solución al 20% de NH_4Cl (100 ml) y agua (120 ml), la fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con éter (3 x 120 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (120 ml) y agua (120 ml), se secaron con Na_2SO_4 y concentraron en vacío. El rendimiento bruto fue 10,8 g de un aceite marrón. 9,8 g del producto bruto se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (50:1 ⇒ 20:1 ⇒ 9:1). Rendimiento: 8,11 g (75%), aceite amarillo.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,44 (8 H, m); 1,62 (4 H; m); 2,25 (6 H, s); 3,21 (3 H, s); 3,31 (2 H, m); 3,82 (4 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 23,99; 26,52; 28,87; 29,88; 36,97; 55,24: 57,67; 63,40; 72,62; 108,07.

4-dimetilamino-4-(3-metoxipropil)ciclohexanona (E-4)
La amina **C-4** (8,11 g, 31,5 mmol) fue disuelta en agua (12ml), mezclada bajo enfriamiento con hielo con HCl conc. (19,5 ml) y agitada durante 3 d a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se lavó con éter (2 x 75 ml). A continuación la solución se alcalinizó con NaOH 5N y se extrajo con diclormetano (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (75 ml), secadas con Na_2SO_4, filtradas y el disolvente eliminado en vacío. Rendimiento: 6.03 g (90%), aceite amarillo.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,44 (4 H, m); 1,68 (2 H; m); 1,88 (2 H, m); 2,00 (1 H, m); 2,05 (1 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,41 (2 H, m); 3,22 (3 H, s); 3,28 (2 H, m). *^{13}C-NMR (DMSO-d_6)*: 24,01; 26,34; 30,88; 36,15; 37,06; 55,26: 57,70; 72,55; 210,39.

Bloque E-5: (8-ciclohexil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)dimetilamino (C-5)
A una solución del aminonitrilo **B-1** (10,5 g, 50 mmol) en THF abs. (150 ml) se adicionó, bajo argón y enfriamiento con hielo, en 15 min, gota a gota, una solución de cloruro de ciclohexil-magnesio 2M en éter (62,5 ml, 125 mmol) a 5-10ºC y a continuación se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la mezcla reactiva, se adicionó bajo enfriamiento con hielo una solución al 20% de cloruro de amonio (50 ml) y agua (50 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó en sulfato sódico y se concentró en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). Rendimiento: 1,18 g (9%), aceite incoloro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,05 (6 H, m); 1,43 (5 H; m); 1,61 (8 H, m), 2,35 (6 H, s); 3,86 (4 H, s).

4-ciclohexil-4-dimetilamino-ciclohexanona (E-5)
Se mezcló (8-ciclohexil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (**C-5**)(1,18 g, 4,41 mmol) con ácido clorhídrico 6N (7 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con éter (2 x 10 ml), la solución acuosa se hizo alcalina bajo enfriamiento con hielo con sosa

cáustica5N, la mezcla reactiva fue extraída con diclorometano (3 x 20 ml), la fase orgánica se secó en sulfato sódico y concentró en vacío. El producto bruto (637 mg) fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1). Rendimiento: 366 mg (37%), aceite incoloro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,08 (5 H, m); 1,68 (8 H; m); 1,99 (4 H, m); 2,29 (2 H, s), 2,41 (6 H, s).

Bloque E-6: (8-ciclopentil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina (C-6)
A una solución del aminonitrilo **B-1** (10,5 g, 50 mmol) en THF abs. (150 ml) se adicionó bajo argón y enfriamiento con hielo, gota a gota, durante 15 min, una solución de bromuro de ciclopentil-magnesio 2M en éter (62,5 ml, 125 mmol) a 5-10ºC y se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 72 h. Para la elaboración de la mezcla reactiva, se adicionó bajo enfriamiento con hielo una solución al 20% de cloruro de amonio (50 ml) y agua (50 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (40: ⇒ 20:1). Debido a que el producto deseado aún no estaba puro, se realizó otra cromatografía en columna con $CHCl_3$/MeOH (40:1). Rendimiento: 692 mg (5%), aceite incoloro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,23 (2 H, m); 1,46 (9 H; m); 1,69 (4 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,23 (6 H, s); 3,86 (4 H, s).

4-ciclopentil-4-dimetilamino-ciclohexanona (E-6)
El cetal **C-6** (0.68 g, 2.68 mmol) fue mezclado con ácido clorhídrico 6N (5 ml) y agitado a temperatura ambiente durante la noche. Al concluir la hidrólisis, se extrajo la mezcla reactiva con éter (2 x 20 ml), la solución acuosa se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica5N, se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), la fase orgánica se secó en sulfato sódico y concentró en vacío. Rendimiento: 424 mg (76%), aceite incoloro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,28 (2 H, m); 1,54 (8 H; m); 1,99 (4 H, m); 2,14 (1 H, m); 2,29(6 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 24,58; 28,13; 29,24; 36,07; 37,79; 42,97; 57,07; 210,67.

Bloque E-7: (8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)etilmetilamina (C-7)
A una solución 2M de cloruro de butil-magnesio en tetrahidrofurano (20 ml, 40 mmol) se adicionó gota a gota, a 0ºC, bajo argón, una solución de B-2 (3,50 g, 15,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente (TA). A continuación se mezcló la mezcla reactiva cuidadosamente, bajo enfriamiento con hielo, con una disolución saturada de cloruro de amonio (60 ml), el valor de pH se corrigió a 10 con sosa cáustica y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto fue transformado a continuación sin más purificación.

4-butil-4-(etilmetilamino)ciclohexanona (E-7)
Se mezcló una solución de C-7 (4.43 g, 17.3 mmol) en acetona (15 ml) primeramente con agua (2.5 ml) y a continuación con ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y luego se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. A continuación se ajustó la mezcla reactiva a alcalina (pH 10) con una disolución 2M de carbonato potásico, se extrajo con dietil éter (3 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (2:1). Rendimiento: 2,08 g (57%, aceite amarillo).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,87 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,00 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,20-1,29 (m, 4H); 1,38-1,42 (m, 2H); 1,63-1,71 (m, 2H); 1,92-2,00 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,36-2,47 (m, 4H).

Bloque E-8: bencilmetil-[8-(4H-[1,2,3]triazin-1-il)-1,4-dioxaespiro-[4.5]dec-8-il]amina
Una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (3,9 g, 25 mmol), N-bencilmetilamina (3,32 g, 3,54 ml, 27,5 mmol) y 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) en tolueno (40 ml) fue calentada durante 8 h en un separador de agua (Dean-Stark) a reflujo. La solución reactiva se usó a continuación directamente después de enfriar a temperatura ambiente.

Bencil-(8-butil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)metilamina (D-8)
A una solución 2M de cloruro de n-butil-magnesio en tetrahidrofurano (50 ml, 100 mmol) se adicionó gota a gota, a 0ºC, bajo corriente de argón, la solución reactiva de bencilmetil-[8-(4H-[1,2,3]triazin-1-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]amina (20 ml, aprox. 25 mmol). La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada 2h y a continuación se vertió sobre una disolución saturada de cloruro de amonio (60 ml). Las fases fueron separadas, la acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y concentraron en vacío. El producto bruto fue absorbido en diclorometano, los componentes insolubles fueron eliminados por filtración, el filtrado concentrado nuevamente en vacío y el residuo (6,31 g) se purificó por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,6 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1). Rendimiento: 3,4 g (43% en dos etapas), aceite incoloro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,90 (t, 3H, J = 6,8 Hz); 1,18-1,33 (m, 4H); 1,36-1,47 (m, 4H); 1,51-1,59 (m, 2H); 1,70-1,93 (m, 4H); 2,03 (3 H, s); 3,57 (s, 2H); 3,85 (s, 4H); 7,15- 7,25 (m, 1 H); 7,27-7,36 (m, 4 H).

4-(bencilmetilamino)-4-butilciclohexanona (E-8)
Una solución de **D-8** (3,40 g, 10,7 mmol) en acetona (70 ml) se mezcló con agua (10 ml) y ácido clorhídrico al 37% (14,1 ml) y se agitó durante 5,5 h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a la mezcla lentamente, gota a gota, una disolución saturada de carbonato potásico hasta llegar a pH 10. La mezcla fue extraída con dietil éter (4 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas fueron secadas en sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 2,3 g (74%), aceite amarillo.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,91 (t, 3H, J = 6,74 Hz); 1,20-1,37 (m, 5H); 1,48-1,59 (m, 2H); 1,78 (dt, 2H, J = 13,7 y 5,5 Hz); 2,00-2,17 (m, 4H); 2,09 (s, 3H); 2,50-2,60 (m, 1 H); 3,66 (s, 2H); 7,12-7,26 (m, 1 H); 7,26-7,38 (m, 4H).

Bloque E-9: 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)-(4-metoxibencil)amina

A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (10.0 g, 64 mmol) en diclormetano (100 ml) se adicionó criba molecular de 4Å (20 g) y 4-metoxibencilamina (11,8 g, 83 mmol). La suspensión se agitó 16 h a temperatura ambiente, luego se filtró y el filtrado se usó en la siguiente etapa sin más procesamiento.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,81 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 1,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 2,50 (t, J = 6,3 Hz, 4H); 3,74 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 4,45 (s, 2H); 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H). ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 25,0; 34,0; 34,8; 36,2; 53,8; 55,1; 64,3; 108,3; 113,7; 128,0; 128,6; 158,2; 171,2.

(8-alil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-(4-metoxibencil)amina (C-9)

A la solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)-(4-metoxibencil)amina (17,6 g, 64 mmol) en diclorometano (120 ml) se adicionó gota a gota una solución 1M de bromuro de alil-magnesio (100 ml, 100 mmol) en dietil éter y la mezcla reactiva fue agitada 4 horas (h) a temperatura ambiente. A continuación se vertió la mezcla bajo enfriamiento con hielo sobre una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,6 cm) con cloroformo/ metanol (10:0.1) Rendimiento: 10,8 g (53%), aceite marrón.
^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 1,30 (br s, 1 H); 1,42 (t, J = 11,5 Hz, 4H); 1,51-1,64 (m, 2H); 1,72-1,86 (m, 2H); 2,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 4H); 4,99-5,16 (m, 2H); 5,76-5,93 (m, 1 H); 6,82-6,89 (m, 2H); 7,24 (m, 2H). ^{13}C-NMR (100 MHz, d_6-DMSO): 29,9; 32,1; 41,8; 44,3; 52,6; 54,9; 63,4; 108,3; 113,4; 117,2; 128,9; 133,6; 134,8; 157,9.

4-alil-4-(4-metoxibencilamino)ciclohexanona (E-9)

A una solución de (8-alil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-(4-metoxibencil)amina (**C-9**) (1,0 g, 3,15 mmol) en acetona (10 ml) y agua (0,5 l) se adicionó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla fue agitada 16 h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución con una disolución saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 864 mg (100%) aceite marrón.
^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,64 (dt, J = 13,2, 4,6 Hz, 2H); 1,89 (d, J = 13,0 Hz, 2H); 2,04 (d, J = 14,9 Hz, 2H); 2,30 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 2,45-2,63 (m, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 5,12 (dd, J = 13,1 , 11,2 Hz, 2H); 5,90 (dt, J = 17,1 , 7,3 Hz, 1 H); 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), no se pudo identificar la señal de NH. ^{13}C-NMR (100 MHz, d_6-DMSO): -3,1; -0,9; 4,4; 7,4; 15,7; 17,9; 76,4; 80,5; 92,1; 96,4; 97,5; 120,9; 174,1.

Bloque E-10: fenil-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)amina

Análogamente a la síntesis de la cetona **E-13** se sintetizó la cetona **E-10** correspondiente N-fenil sustituida. Análogamente a la síntesis de bencil-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)amina (ver bloque **E-13**) se transformó la 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona cuantitativamente con separación de agua con anilina en la imina fenil-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)amina.

(8-alil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-fenil-amina (C-10)

En la reacción posterior de la fenil-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)amina con bromuro de alil-magnesio (análogamente a **C-13**) pudo aislarse la 8-alil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-fenil-amina (**C-10**) con un buen rendimiento.

4-alil-4-fenilaminociclohexanona (E-10)

A una solución de **C-10** (333 mg, 1,22 mmol) en acetona (10 ml) y agua (0,5 ml) se adicionó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se agitó 2 d a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se mezcló a continuación con una disolución saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 285 mg (100%), cristales incoloros. Punto de fusión: 76-78ºC.
^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,78 (dt, J = 13,0, 4,6 Hz, 2H); 2,06-2,29 (m, 4H); 2,49 (m, 4H); 5,00 (dd, J = 10,1 , 1,9 Hz, 2H); 5,30 (s, 1 H); 5,65-5,87 (m, 1 H); 6,58 (t, J = 7,2 Hz, 1 H); 6,82 (dd, J = 8,5 Hz, 2H); 7,07 (m, 2H). ^{13}C-NMR (100 MHz, d_6-DMSO): 34,5; 36,3; 41,0; 53,8; 115,3; 116,4; 117,5; 128,7; 134,3; 147,2; 210,4.

Bloque E-11

Variante 1: (1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)fenilimina

Una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ona (5,46 g, 35 mmol) y anilina (3,35 g, 3,28 ml, 36 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó durante 15 h en el separador de agua, cargado además con sulfato sódico anhidro (2 g). Para controlar la transformación se tomó una muestra, se concentró en vacío y se midió inmediatamente un su ^{1}H-NMR en DMSO. Después de completar la transformación, se concentró la solución reactiva en vacío y el residuo fue disuelto en tetrahidrofurano anhidro.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,70 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 1,86-1,94 (m, 2H); 2,21 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 2,35 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 3,91-3,94 (m, 4H); 6,67-6,71 (m, 2H); 6,96-7,04 (m, 1H); 7,24-7,31 (m, 2H).

Variante 2: (1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)fenilimina

Una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ona (6,20 g, 39,6 mmol) en diclorometano (65 ml) se mezcló con criba molecular 4Å (12,5 g) y anilina (3,80 g, 3,73 ml, 40,8 mmol) y se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Para controlar la transformación se tomó una muestra, se concentró en vacío y se tomó inmediatamente un espectro ^{1}H-NMR en $CDCl_3$. Después de completarse la transformación, se filtró la mezcla reactiva y el filtrado se concentró en vacío.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,76 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 1,93-2,05 (m, 2H); 2,35 (t, 2H, J = 6,7 Hz);2,64 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,96-4,02 (m, 4H); 6,71 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,05 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,29 (t, 2H, J = 7,9 Hz).

Variante 1: (8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)fenilamina (C-11) y 4-butil-4-fenil-aminociclohexanona (E-11)

A una solución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano (27 ml, 42 mmol) se adicionó a 0ºC, bajo argón, una solución de (1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)fenilimina (17 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. A continuación se calentó la mezcla reactiva lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación se mezcló la mezcla reactiva bajo enfriamiento con hielo con agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1) y 1% de trietilamina.

C-11: Rendimiento: 645 mg (13%), aceite marrón.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,78 (t, 3H, J = 6,8 Hz); 1,17-1,22 (m, 4H); 1,42-1,71 (m, 8H); 0 1,94-2,03 (m, 2H); 3,83 (s, 4H); 4,93 (s, 1 H); 6,49 (t, 1 H, J = 7,3 Hz); 6,71 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,01 (t, 2H, J = 7,8 Hz).

E-11: Rendimiento: 1,01 g (24 %), aceite marrón

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,78 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,12-1,30 (m, 4H); 1,57-1,87 (m, 4H); 2,04-2,15 (m, 2H); 2,19-2,31 (m, 2H); 2,40-2,60 (m, 2H, superpuesta por la señal de DMSO); 5,25 (s, 1 H); 6,55 (t, 1 H, J = 7,2 Hz); 6,77 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,00-7,09 (m, 2H).

Se obtuvo además también una mezcla de **C-11** y **E-11** (816 mg, aprox. 20%).

Variante 2: (8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)fenilamina (C-11)

A una solución 1,6M de n-butil-litio en n-hexano (63 ml, 98 mmol) se adicionó gota a gota, a 0ºC, bajo argón, una solución de (1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)fenilimina (39,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. A continuación se calentó la mezcla reactiva lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Entonces se mezcló la mezcla reactiva bajo enfriamiento con hielo con agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1) y 1% de trietilamina. Rendimiento: 2,83 g (25%), aceite marrón.

4-butil-4-fenil-aminociclohexanona (E-11)

Una solución de **C-11** (645 mg, 2,23 mmol) en acetona (15 ml) se mezcló con agua (2,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. A continuación la mezcla reactiva se alcalinizó (pH 10) con una disolución de carbonato potásico, se extrajo con dietil éter (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 547 mg (100%); aceite marrón.

^{1}H-NMR (DMSOd_6): 0,78 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,16-1,26 (m, 4H); 1,65-1,78 (m, 4H); 2,04-2,13 (m, 2H); 2,21-2,29 (m, 2H); 2,42-2,58 (2H, superpuesto por la señal de DMSO); 5,25 (s, 1 H); 6,55 (t, 1 H, J = 7,2 Hz); 6,77 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,03 (d, 2H, J =7,3 Hz); 7,07 (d, 2H, J = 7,3 Hz).

Bloque E-12: 4-(8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)morfolina (C-12)

En un matraz precalentado se calentó una solución de morfolina (4,79 g, 4,8 ml, 55 mmol), 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ona (7,8 g, 50 mmol) y 1,2,3-triazol (4,14 g, 60 mmol) en tolueno (50 ml) durante 7h a reflujo en separador de agua. A continuación se adicionó, gota a gota, bajo argón, a la solución enfriada a 0ºC, una solución 2M de cloruro de n-butil-magnesio en tetrahidrofurano (100 ml, 200 mmol) de manera que la temperatura interna permaneció inferior a 30ºC. La mezcla reactiva se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se adicionó, gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y agua, a una solución al 20% de cloruro de amonio (120 ml). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con sosa cáustica 2N (100 ml) y agua (100 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (7,67 g) fue purificado por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 3,86 g (27%), aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 1,14-1,73 (m, 12H); 1,88 (dt, J = 12,6, 3,4 Hz, 2H); 2,44-2,61 (m, 4H); 3,56-3,73 (m, 4H); 3,93 (m, 4H).

4-butil-4-morfolin-4-il-ciclohexanona (E-12)

A una solución de **C-12** (3,40 g, 12 mmol) en acetona (20 ml) se adicionó ácido clorhídrico 6M (5 ml). Después de 24 h se incorporó a la solución reactiva más ácido clorhídrico 6M (2,5 ml), se agitó otras 20 h a temperatura ambiente, a continuación se alcalinizó (pH ~10) con una disolución al 25% de carbonato potásico y se extrajo con dietil éter (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (2.7 g) fue purificado por cromatografía flash (200 g, 20 x 5,6 cm) con acetato de etilo/ ciclohexano (1:4). Rendimiento: 2,18 g (76%), aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,90 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); 1,09- 2,23 (m, 12 H); 2,55 (dd, 2 H, J = 14,3, 5,8 Hz); 2,59-2,65 (m, 4 H); 3,67-3,73 (m, 4 H).

Bloque E-13: Bencil-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)amina

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (10,0 g, 64 mmol) en diclorometano (100 ml) se adicionó criba molecular de 4Å (20 g) y bencilamina (8,90 g, 83 mmol) y la mezcla reactiva se agitó 16 h a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada a continuación y el filtrado concentrado en vacío. Rendimiento: 15,6 g (99%), aceite amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, *$CDCl_3$*): 1,83 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 1,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,53 (s, 4H); 3,98 (s, 4H); 4,54 (s, 2H); 7,25 (m, 5H). ^{13}C-NMR (100 MHz, *$CDCl_3$*): 25,6; 34,2; 34,9; 36,3; 54,6; 64,4; 108,0; 126,6; 127,9; 128,4; 140,2; 171,7.

(8-alil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-bencilamina (C-13)

A una solución de bencil-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iliden)amina (15,6 g, 63,7 mmol) en diclorometano (120 ml) se adicionó gota a gota una solución 1M de bromuro de alil-magnesio (127 ml, 127 mmol) y la mezcla reactiva se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida a continuación cuidadosamente, bajo enfriamiento con hielo, sobre una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y extraída con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y concentraron en vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,6 cm) con cloroformo/ metanol (10:0,2). Rendimiento: 5,92 g (32%), aceite marrón.

^{1}H-NMR (300 MHz, *d_6-DMSO*): 1,25-1,52 (m, 4H); 1,53-1,66 (m, 2H); 1,74-1,87 (m, 2H); 2,20 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,83 (s, 4H); 4,89-5,19 (m, 2H); 5,86 (tdd, J = 14,9, 10,4, 7,3 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,20-7,35 (m, 4H). ^{13}C-NMR (100 MHz, *d_6-DMSO*): 29,9; 32,0; 41,9; 44,9; 52,7; 63,4; 63,4; 108,3;.117,2; 126,3; 127,8; 127,9; 134,8; 141,8,

4-alil-4-bencilamino-ciclohexanona (E-13)

A una solución de **C-13** (500 mg, 1,74 mmol) en acetona (20 ml) y agua (2 ml) se adicionó ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas (h) a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva con una dusolución de bicarbonato sódico (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y concentraron en vacío. Rendimiento: 423 mg (100%), aceite marrón.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 1,64 (dt, J = 13,2, 4,9 Hz, 2H); 1,75-1,97 (m, 2H); 2,04 (dd, J = 14,8, 3,4 Hz, 2H); 2,31 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 2,46-2,65 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 5,03-5,20 (m, 2H); 5,81-6,00 (m, 1 H); 7,14-7,26 (m, 1 H); 7,26-7,35 (m, 2H); 7,39 (m, 2H), la señal de NH no pudo ser identificada. ^{13}C-NMR (100,4 MHz, d_6-DMSO): 33,8; 36,4; 41,4; 45,0; 52,8; 117,2; 117,5; 126,4; 127,9; 134,5; 141,5; 211,1.

Bloque E-14: 1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (3., g, 25 mmol) en tolueno (40 ml) se adicionó pirrolidina (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) y criba molecular de 4Å (7,14 g). La mezcla se agitó durante 7 h a 90ºC. La solución se decantó a continuación y se transformó de inmediato.

1-(8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina (C-14)

A una solución 2M de cloruro de n-butil-magnesio (25 ml, 50 mmol) en tetrahidrofurano se adicionó, gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y argón, la solución reactiva recién producida del derivado de triazol (aprox. 6,9 g, 25 mmol) en tolueno (38 ml). La mezcla reactiva se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se vertió a continuación sobre una disolución saturada de cloruro de amonio (60 ml). Las fases fueron separadas y la acuosa extraída con dietil éter (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato sódico, se concentraron en vacío y el residuo (12 g) fue purificado por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 2,70 g (40% en dos etapas) aceite marrón (C-14).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,12-1-29 (m, 4H); 1,30-1,45 (m, 4H); 1,46-1,60 (m, 4H); 1,61-1,75 (m, 6H); 1,93 (t, 1 H, J = 7,1 Hz); 2,36 (t, 1 H, J = 7,0 Hz), 2,58 (br s, 2H), 3,83 (s, 4H).

4-butil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexanona (E-14)

Una solución de **C-14** (2,70 g, 10,1 mmol) en acetona (100 ml) se mezcló con agua (10,0 ml) y de ácido clorhídrico al 37% (14,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó lentamente, gota a gota, sosa cáustica 4M hasta pH 10. La mezcla fue extraída con dietil éter (4 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (2,6 g) fue purificado por cromatografía flash (260 g, 30 x 5,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 1,06 g (47%), aceite marrón (E-14).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,14-1,34 (m, 4H); 1,40-1,50 (m, 2H); 1,62-1,88 (m, 8H); 2,04 (dt, 2H, J = 15,0, 3,9 Hz); 2,42 (ddd, 2H, J = 6,3, 11,8, 15,5 Hz); 2,63 (t, 4H, J = 6,0 Hz).

Bloque E-15: 4-(8-[1,2,3-triazol-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piperidina

En un matraz precalentado se mezcló una solución de piperidina (1,87 g, 2,17 ml, 22 mmol), 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ona (3,12 g, 20 mmol) y 1,2,3-triazol (1,66 g, 24 mmol) en tolueno (20 ml) con criba molecular de 4Å y se agitó 7h

a 104ºC a reflujo. A continuación se decantó la criba molecular de esta solución. La criba molecular se lavó con tolueno y se filtró. Las fases líquidas combinadas fueron transformadas a continuación a una solución 0,6M.

4-(8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piperidina (C-15)

En un matraz precalentado se mezcló una solución 2M de cloruro de n-butil- magnesio en tetrahidrofurano (22 ml, 44 mmol) bajo argón a 0ºC, gota a gota, con una solución 0,6M del derivado de triazol recién producido en tolueno (18 ml, 11 mmol) en 1h. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se adicionó después gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y agua, a una solución al 20% de cloruro de amonio (24 ml). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con dietil éter (4 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sosa cáustica 2N (30 ml) y agua (20 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto (1,9 g) fue purificado por cromatografía flash (100 g, 22 x 4 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). Rendimiento: 1,03 g (33%), aceite incoloro (**C-15**).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,09-1,52 (m, 16H); 1,60-1,79 (m, 4H); 2,44 (br s, 4H), 3,82 (s, 4H).

4-butil-4-piperidin-4-ilciclohexanona (E-15)

A una solución de **C-15** (1,0 g, 3,6 mmol) en acetona (15 ml) se adicionó ácido clorhídrico 6M (5 ml). La solución reactiva se agitó durante 6 d a temperatura ambiente, a continuación se ajustó a alcalina (pH ~ 9) con una disolución al 25% de carbonato potásico y se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 860 mg (100%), aceite incoloro (E-15).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,06-1,54 (m, 14H); 1,54-1,74 (m, 3H); 1,88-2,07 (m, 4H); 2,21-2,46 (m, 3H).

Bloque E-16: 1-metil-4-(8-[1,2,3]triazol-1-il-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piperazina

En un matraz precalentado se calentó una solución de N-metilpiperazina (2,60 g, 2,88 ml, 26 mmol), 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (3.90 g, 25 mmol) y 1,2,3-triazol (1.87 g, 27 mmol) en tolueno (25 ml) durante 6 h en el separador de agua a reflujo. A continuación, se trasladó la solución reactiva a un cilindro de medición con tapa y el producto bruto se usó posteriormente.

1-(8-butil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-4-metilpiperazina (C-16)

A una solución del derivado de triazol recién producido (12,5 mmol) en tolueno (12 ml) se adicionó gota a gota, bajo argón, una solución 2M de cloruro de n-butil- magnesio en tetrahidrofurano (15 ml, 30 mmol) de modo que la temperatura interna permaneció por debajo de 24ºC. Después de concluir la adición, se agitó la mezcla reactiva durante 2h a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0ºC y se adicionó a una solución al 20% de cloruro de amonio (50 ml), la fase acuosa fue extraída con dietil éter (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con sosa cáustica 2N (70 ml) y agua (70 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto C-16 (3,57 g) se usó para la siguiente transformación.

4-butil-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexanona (E-16)

Se mezcló una solución de **C-16** (3,57 g, 12,0 mmol) en acetona (15 ml) primero con agua (2,5 ml) y luego con ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. A continuación la mezcla reactiva se alcalinizó (pH 10) con una disolución de carbonato potásico 2M, se extrajo con dietil éter (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y concentraron en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con metanol. Rendimiento: 2,04 g (67%), aceite amarillo (**E-16**).

^{1}H-NMR(DMSC-d_6): 0,87 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,16-1,28 (m, 4H); 1,37-1,43 (m, 2H); 1,66 (dt, 2H, J = 13,5, 4,5 Hz); 1,90-2,02 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 2,28-2,43 (m, 6H); 2,53-2,57 (m, 4H). ^{13}C-NMR: 13,9; 23,2; 26,3; 31,0 (2C); 31,9; 36,1 (2C); 44,0 (2C); 45,7; 55,5; 55,8; 210,4.

Bloque E-17: 8-(ciclopentilmetil)-N,N-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

A una mezcla de magnesio (3,64 g, 150 mmol) en éter absoluto (30 ml) se adicionó gota a gota, bajo argón, una solución de yodometilciclopentano (31,5 g, 150 mmol) en éter abs. (150 ml) de manera que el éter hirvió ligeramente. A continuación se hirvió la solución reactiva durante 30 min a reflujo, se enfrió a TA y se mezcló gota a gota con una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo **B-1** (10,5 g, 50 mmol) en THF abs. (100 ml). La solución reactiva empezó a hervir y precipitó un sólido blanco. Se hirvió durante 6 h a reflujo y a continuación se agitó durante una noche a TA. Para la elaboración de la mezcla reactiva, se adicionó bajo enfriamiento con hielo una solución al 20% de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con EE/EtOH (20:1). Rendimiento: 13,4 g (100%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,04 (2 H, m); 1,37 (4 H, m); 1,45-1,78 (17 H, m); 2,13 (6 H, s); 3,62 (4 H, s).

4-ciclopentilmetil-4-dimetilamino-ciclohexanona (E-17)

Se mezcló 8-(ciclopentilmetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-dimeti-amina (13,4 g, 50 mmol) a temperatura ambiente con ácido sulfúrico al 5% (600 ml) y se agitó durante 3 d a TA. La preparación reactiva fue extraída con éter (2 x 50 ml). A continuación la fase acuosa se alcalinizó bajo enfriamiento en baño de hielo con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío hasta sequedad. Rendimiento: 8,46 g (76%), cristales incoloros.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,04 (2 H, m); 1,48 (6 H, m); 1,83 (5 H, m); 1,93 (4 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,44 (2 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 24,7; 31,7; 34,6; 35,4; 36,1; 36,2; 36,9; 55,9; 210,4.

Bloques de indol – F & H
Bloque F-1: Triptofol (F-1) ***(CAS.: 526-55-6), comercial***
Bloque F-2: (5-fluor-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo [S.J. Garden, R.B. Da Silva, A.C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412 (en particular página 8406)]

Se disolvió 5-fluoroisatina (10 mmol) en una mezcla etanol/piridina/ácido acético (50 ml, 15:5:2), se mezcló con malonato de etil-potasio (1,87 g, 11 mmol) y se calentó durante 14 h a reflujo. El curso de la reacción se controló mediante DC (eluyente: acetato de etilo/hexano 1:1). Para el procesamiento, se retiró la mezcla de disolventes por destilación en vacío. El residuo fue absorbido en acetato de etilo (50 ml) y lavado con agua (50 ml). Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (cada vez 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl 2N (50 ml), secadas en Na_2SO_4 y concentradas en vacío a 20 ml. Se adicionó hexano a la solución hasta iniciar la cristalización del producto deseado. Para completar la cristalización, se enfrió la preparación durante 12 h a 10ºC. El sólido fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 89%.

2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanol (F-2) [S.J. Garden, R.B. Da Silva, A.C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412]

El producto de aldol recién obtenido (10 mmol) fue disuelto bajo atmósfera de Ar en THF absoluto (20 ml). La preparación se mezcló a continuación, bajo enfriamiento en baño de agua, con BH_3xTHF (40 ml, solución 1M, 40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se controló el curso de la reacción mediante DC. Una vez concluida la reacción, la solución reactiva se adicionó a una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y H_2O (50 ml). Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (cada vez 30 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El residuo fue filtrado por gel de sílice con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente se obtuvo el producto (**F-2**), en la mayoría de los casos como aceite suficientemente puro y éste cristalizó espontáneamente. Eventualmente se realizó una purificación por cromatografía en columna en gel de sílice. Rendimiento 95%.

Bloque F-3: 3-(2-hidroxietil)etil)-1H-indol (F-3)
Se preparó $LiAlH_4$ (1,99 g, 52,3 mmol) en THF abs. (60 ml) bajo argón y se adicionó ácido (5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (5,0 g, 26,2 mmol) en THF abs. (100 ml) en 30 min. La preparación fue hervida 3 h a reflujo. Para el procesamiento, se adicionó bajo enfriamiento con hielo THF (10 ml) y H_2O (4ml) a la preparación y se agitó otros 30 min. La preparación fue filtrada por celite, lavada con diclorometano (150 ml) y el filtrado fue concentrado en vacío. Rendimiento: 2,17 g (47%).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2,74 (2 H, m); 3,60 (3 H, m); 6,58 (1 H, m); 6,78 (1 H, s); 6,99 (1 H, s); 7,08 (1 H, d); 10,5 (1 H, bs).

Ejemplo AA-1:
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-etilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se disolvieron el triptofol **F-1** (484 mg, 3,0 mmol) y la cetona **E-1** (507 mg, 3,0) en diclorometano (25 ml) y se mezcló con ácido metanosulfónico (316 mg, 3,30 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó nuevamente ácido metanosulfónico (316 mg, 3,30 mmol) y se agitó 3 horas más. La solución reactiva se ajustó a alcalina con NaOH 1N, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída tres veces con diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4, filtradas y el disolvente eliminado a presión reducida. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna con $CHCl_3$/EtOH (10:1). Rendimiento: 672 mg (72%); sólido blanco.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,85 (3 H, t); 1,23-1,75 (8 H, br, m); 2,14 (2 H, br, m); 2,28 (6 H, br, s); 2,01 (6 H, s); 2,66 (2 H, t); 3,89 (2 H, t); 6,93 (1 H, t); 7,01 (1 H, t); 7,29-7,37 (2 H, 2 d); 10,80 (br, 1 H).

La formación del citrato correspondiente se realizó con el espiroéter recién producido (0,66 g, 2,11 mmol) en EtOH caliente (10 ml) y ácido cítrico (405 mg, 2,11 mmol) disuelto en EtOH caliente (2 ml). Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido AA-1 precipitado fue aspirado y secado. Rendimiento: 889 mg (82%), sólido blando (**AA-1**). Punto de fusión: 240-242ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,89 (3 H, t); 1,53 (2 H, m); 1,62 (4 H, br, t); 1,67 (2 H, br, t); 2,12 (2 H, br, t); 2,55 (6 H, s); 2,57-2,70 (4 H, m); 3,90 (2 H, t); 6,97 (1 H, t); 7,05 (1 H, t); 7,35-7,39 (2 H, 2 d); 10,73 (1 H, br).
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 8,86; 22,15; 23,47; 25,22; 37,17; 44,19; 59,08; 71,23; 72,07; 99,65; 105,28; 111,35; 117,62; 118,39; 120,65; 126,38; 135,61; 139,04; 171,84.

Ejemplo AA-2:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-etilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero apolar)

Se preparó 4-dimetilamino-4-etilciclohexanona **E-1** (600 mg, 3,55 mmol) y 5-fluorotriptofol **F-2** (852 mg, 3,55 mmol) bajo argón en CH_2Cl_2 abs. (15 ml) y se mezcló a continuación con ácido metanosulfónico (250 µl, 3,89 mmol). La preparación fue agitada durante 72 h a temperatura ambiente, se mezcló con NaOH 1N hasta reacción alcalina y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1, 4:1, 1:1, +1% TEA). El producto de ciclación apolar así obtenido (164 mg, 0,496 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y se adicionó ácido cítrico disuelto en etanol caliente (90 mg, 0,496 mmol). La preparación fue enfriada a temperatura ambiente y el precipitado obtenido de **AA-2** se aspiró y secó en vacío. Rendimiento: 124 mg (7%) (**AA-2**). Punto de fusión: 233-236ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,88 (3 H, t); 1,47 (2 H, m); 1,53-1,87 (8 H, m); 2,05 (2 H, t); 2,48 (6 H, m); 2,60 (4 H, m); 3,91 ((2 H, t); 6,83 (1 H, m); 7,12 (1 H, m); 7,35 (1 H, m); 10,74 (1 H, s).

Ejemplo AA-3
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-etilespiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles

Se disolvió triptamina **H-1** (528 mg, 3,30 mmol) y la cetona **E-1** (507 mg, 3,30 mmol) en metanol (15 ml) y se agitaron durante una noche. El metanol fue eliminado bajo presión reducida, el residuo se absorbió en diclorometano (15 ml) y se mezcló con ácido trifluoroacético (494 mg, 3,30 mmol). La solución reactiva se agitó 72 h temperatura ambiente, se alcalinizó con NaOH 1N, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída tres veces con diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4, filtradas y el disolvente eliminado bajo presión reducida. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna con $CHCl_3$/MeOH (1:4). Rendimiento: 265 mg (26%), sólido blanco.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,85 (3 H, t); 1,32-1,48 (6 H, br, m); 1,82 (2 H, br, t); 2,11 (2 H, br, t); 2,25 (6 H, s); 2,53 (2 H, t); 2,96 (2 H, 1); 6,78 (2 H, dt); 6,95 (1 H, dt); 7,29 (2 H, d); 10,49 (br, 1 H). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 9,25; 22,87; 23,47; 26,21 ; 30,66; 38,66; 51,31 ; 55,49; 106,23; 110,85; 116,94; 117,64; 119,76; 126,77; 135,35; 144,85.

La formación del citrato correspondiente se realizó con la espiroamina recién producida (0,25 g, 0,80 mmol) en EtOH caliente (10 ml) y ácido cítrico (0,15 g, 0,80 mmol) disuelto en EtOH caliente (1 ml). Se agitó 2 h a temperatura ambiente. El sólido **AA-3** precipitado fue aspirado y secado. Rendimiento: 347 mg (86%), sólido blanco. Punto de fusión: 228-230ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): señales limpias, pero muy anchas, por lo tanto no hay caracterización. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 9,01; 23,77; 25,62; 28,83; 37,09; 44,23; 55,47; 71,23; 105,42; 111,22; 117,64; 118,52; 121,22; 125,82; 135,76; 171,01.

Ejemplo AA-4:
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se preparon la ciclohexanona **E-2** (394 mg, 2 mmol) y triptofol **F-1** (322 mg, 2 mmol) bajo argón en CH_2Cl_2 abs. (15 ml). A continuación se mezcló con ácido metanosulfónico (142 µl, 2,2 mmol) y se agitó 24 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló con NaOH 1N hasta reacción alcalina y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1) y se recristalizó a continuación a partir de etanol. Rendimiento: 330 mg (49%). Se evaluaron los espectros NMR de las bases libres, ya que los espectros del citrato tenían mala resolución.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,91 (3 H, t); 1,25 (6 H, m); 1,55 (4 H, m); 1,73 (2 H, m); 2,11 (2 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,66 (2 H, 1); 3,91 (2 H, t); 6,98 (2 H, m); 7,32 (2 H, m); 10,72 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 14,04; 18,50; 22,18; 23,37; 26,61 ; 26,99; 29,93; 30,79; 37,24; 55,14; 55,97; 58,75; 71,99; 104,90; 111,21 ; 117,41 ; 118,19; 120,33; 126,42; 135,81 ; 139,74.

La formación del citrato correspondiente se realizó con la espiroamina recién producida (150 mg, 0,44 mmol) en EtOH caliente (5 ml) y ácido cítrico (84 mg, 0,44 mmol) disuelto en EtOH (etanol) caliente (1 ml). Se enfrió la solución a continuación a temperatura ambiente y se agitó otras 2 h. El sólido blanco AA-4 precipitado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 180 mg (77%) (**AA-4**). Punto de fusión: 210-214ºC.

Ejemplo AA-5:
6-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1) (uno de dos diastereómeros posibles)

Se preparó 4-butil-4-dimetilamino-ciclohexanona **E-2** (394 mg, 2 mmol) en 5-fluorotriptofol **F-2** (482 mg, 2 mmol) bajo argón en CH_2Cl_2 (15 ml) y se mezcló a continuación con ácido trifluorometanosulfónico (194 µl, 2,2 mmol). La preparación se agitó 72 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la solución con NaOH 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1 a 1:1). Para la purificación adicional se recristalizó el

producto a partir de etanol. Rendimiento: 119 mg (16%). Se evaluaron los espectros NMR de las bases libres, ya que los espectros del citrato tenían mala resolución.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,90 (3 H, 1); 1,19 (6 H, m); 1,54 (4 H, m); 1,67 (2 H, m); 2,12 (2 H, m); 2,24 (6 H, s); 2,59 (2 H, t); 3,88 (2 H, t); 6,83 (1 H, m); 7,12 (1 H, m); 7,28 (1 H, m); 10,85 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 14,03; 18,49; 22,10; 23,36; 26,59; 26,93; 29,87; 30,74; 37,22; 55,12; 55,97; 58,69; 72,01 ; 102,16; 102,39; 105,39; 108,00; 108,26; 111,90; 111,99; 126,55; 126,65; 132,43; 141,93; 155,56; 157,85.

La formación del citrato correspondiente se realizó con la espiroamina recién producida. Este compuesto de espiro (119 mg g, 0,33 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml) y se adicionó ácido cítrico (63 mg, 0.33 mmol) disuelto en etanol caliente. La preparación se enfrió a temperatura ambiente, el sólido blanco (AA-5) precipitado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 106 mg (58%) (**AA-5**). Punto de fusión: 217-220ºC.

Ejemplo AA-6
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclo-hexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1), uno de dos diastereómeros

El ejemplo **AA-6** se preparó análogamente al ejemplo **AA-5**. En la precipitación de citrato, sin embargo, se aisló el citrato en lugar del hemicitrato.

Se prepararon **E-2** (4,0 g, 20,3 mmol) y fluorotriptofol **F-2** (4,89 g, 20,3 mmol) bajo argón en CH_2Cl_2 (50 ml) abs. A continuación se adicionó ácido metanosulfónico (1,44 ml, 22,33 mmol) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la preparación con NaOH 1N y se agitó vigorosamente 10 min. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (1 x 30 ml), precipitando un sólido, que fue aspirado y recristalizado a partir de etanol. La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El residuo fue recristalizado también de etanol. Ambos sólidos eran el producto buscado. Rendimiento: 1,9 g (26%). El producto de ciclación recién obtenido (1,0 g, 2,77 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se añadió ácido cítrico (0,528 g, 2,77 mmol) disuelto en etanol caliente. La preparación fue enfriada a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado blanco. El precipitado (**AA-6**) fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 1,5 g (98%) (**AA-6**).

Ejemplo AA-7:
6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclo-hexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2,2,2-trifluoracetato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se prearaon 3-(2-hidroxietil)-1H-indol **F-3** (620 mg, 3,49 mmol) y la cetona **E-2** (680 mg, 3,49 mmol) en CH_2Cl_2 abs. (100 ml) bajo argón, se mezclaron, bajo enfriamiento con hielo, con TMS-triflato (686 µl, 3,55 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agitó 30 min a temperatura ambiente. La preparación se agitó otras 16 h más a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se adicionó H_2O (22 ml) y K_2CO_3 (490 mg, 3,55 mmol) y se siguió agitando 20 min a temperatura ambiente. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El producto de ciclación recién obtenido (100 mg, 0.273 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se añadió ácido cítrico (52 mg, 0,273 mmol) disuelto en etanol caliente. La preparación fue enfriada a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado blanco. El precipitado (**AA-7**) fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 48 mg (31%), según NMR no hay señales de citrato
Nota: Probablemente se introdujo de manera no intencional ácido trifluoroacético, de manera que no se obtuvo el citrato deseado, sino una sal de ácido trifluoroacético.
Rendimiento: 109 mg (9%) (**AA-7**). Punto de fusión 265-269ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,94 (3 H, 1); 1,29 (4 H, m); 1,60 (2 H, m); 1,81 (4 H, t); 1,96 (2 H, t); 2,40 (4 H, m); 2,59 (6 H, m); 3,87 (2 H, t); 6,55 (1 H, d); 6,70 (1 H, s); 7,04 (1 H, d); 8,54 (1 H, s); 9,45 (1 H, bs): 10,98 (1 H, bs). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 13,77; 22,14; 22,70; 24,86; 26,07; 29,10; 30,94; 37,12; 59,36; 66,16; 70,51; 101,97; 104,52; 110,81 ; 111,05; 126,74; 129,56; 138,88; 150,28 (base libre).

Ejemplo AA-8:

6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:3) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se prepararon 3-(2-hidroxietil)-1H-indol **F-3** (2,68 g, 15,09 mmol) y la cetona **E-2** (2,94 g, 15,09 mmol) en CH_2Cl_2 abs. (100 ml) bajo argón y se mezclaron bajo enfriamiento con hielo con triflato (2,96 ml, 15,34 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), agitando 30 min a temperatura ambiente. La preparación fue agitada otras 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se adicionó H_2O (110 ml) y K_2CO_3 (2,45 g) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1) y recristalizado en acetato. Rendimiento: 476 mg (9%). El espiroéter recién obtenido (471 mg, 1,32 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se añadió ácido cítrico disuelto en etanol caliente (245 mg, 1,32 mmol). La preparación se

enfrió a temperatura ambiente, sin que apareciera un precipitado blanco. La preparación fue concentrada hasta sequedad en vacío. Rendimiento: 524 mg (72%) (**AA-8**).

Ejemplo AA-9:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

Se disolvió en metanol abs. (90 ml) la triptamina H1 (2,43 g, 15,2 mmol) y la cetona **E-2** (3,0 g, 15,2 mmol) y se agitó durante 25 h a temperatura ambiente. Entonces se concentró la mezcla reactiva. El residuo se disilvió en 1,2-dicloroetano (150 ml), se mezcló rápidamente con ácido trifluoroacético (10,4 ml, 15,5 g, 136 mmol) y se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La solución marrón se mezcló bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica 1N (130 ml) y se agitó 20 min a temperatura ambiente. Las fases de la solución fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con 1,2-dicloroetano (2 x 70 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (50 ml), secadas y concentradas. El residuo oleoso marrón se mezcló con metanol (60 ml), apareciendo una cristalización. La suspensión se agitó otros 10 min más. Los cristales incoloros fueron aspirados y lavados con metanol (60 ml, 1,28 g). Se obtuvo la espiroamina apolar pura. El filtrado fue concentrado y el sólido marrón obtenido se mezcló nuevamente con metanol (50 ml) y se agitó 1 h en baño de hielo. Después de aspirar y lavar con metanol frío (20 ml) pudieron obtenerse 673 mg de la espiramina apolar. El filtrado fue concentrado y el residuo (2,4 g) separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (130 g); metanol (500 ml), metanol/ trietilamina (100:1, 1,5 l)]. La espiroamina apolar se obtuvo junto con impurezas (1,02 g). Esta fracción se mezcló con metanol frío (10 ml) y se aspiró. El sólido (332 mg) obtenido era el producto apolar puro. La espiroamina apolar fue obtenida con un rendimiento total del 44% (2,28 g) y con un punto de fusión de 180-182ºC. La espiroamina polar fue obtenida en otra fracción con un rendimiento del 12% (622 mg) y un punto de fusión de 93-96ºC. La espiroamina apolar recién producida (92 mg, 0,27 mmol) fue disuelta en etanol caliente (5 ml). Se añadió ácido cítrico disuelto en etanol caliente (51 mg, 0,27 mmol). La preparación fue enfriada a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado blanco. El precipitado **AA-9** fue separado mediante filtración y secado en vacío. Rendimiento: 58 mg (40%) (**AA-9**).

Ejemplo AA-10:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-metilcarbonilespiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero apolar)

Se disolvió cloruro de acetilo (0,126 ml, 139 mg, 1,77 mmol) bajo argón en diclorometano abs. (5 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la base libre de la espiroamina apolar **AA-9** (200 mg, 0,59 mmol) disuelta en diclorometano (15 ml), en 30 min. Después de 15 min, se observó una precipitación que se había redisuelto al concluir la adición. Después de un tiempo de reacción de 30 min, se generó nuevamente una precipitación. Se agitó otras 21 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la preparación incolora con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (5 ml) y se agitó 1 h. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. Se obtuvo así un aceite color beige (277 mg), que fue separado por cromatografía [gel de sílice 60 (35 g) (acetato de etilo/metanol 20:1, 300 ml)]. Rendimiento: 56% (125 mg). Punto de fusión: 163-166ºC.

La amida apolar recién producida (125 mg, 0,327 mmol) fue disuelta a 50ºC en etanol (5 ml) y mezclada con ácido cítrico (70 mg, 0,36 mmol) disuelto en etanol (3 ml). Después de un tiempo de reacción de 3 h a temperatura ambiente, se separó el citrato **AA-10** incoloro por filtración y se lavó con etanol (2 x 3 ml). La amida apolar se obtuvo como citrato con un rendimiento del 63% (118 mg) y un punto de fusión de 220-222ºC.

Ejemplo AA-11:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-ciclopentilcarbonilespiro-[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato, (2:1) diastereómero apolar

Se disolvió cñuro de cilopentanoílo (0,215 ml, 234 mg, 1,77 mmol) bajo argón en diclorometano absoluto (5 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la espiroamina apolar (base libre apolar de **AA-9**, 200 mg, 0,59 mmol) disuelta en diclorometano (15 ml) en 45 min. Se siguió agitando 1,5 h más a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la preparación incolora con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (5 ml) y se agitó 1 h. las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. Se obtuvo así un aceite color beige (325 mg), que fue separado por cromatografía [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo (350 ml)]. La amida fue aislada como sólido higroscópico incoloro con un rendimiento del 87% (222 mg). La amida recién obtenida (186 mg, 0,427 mmol) fue disuelta a 60ºC en etanol (8 ml) y mezclada con una solución en etanol (3 ml) de ácido cítrico (90 mg, 0,47 mmol). Apareció de inmediato un precipitado. Después de un tiempo de reacción de 2 h a temperatura ambiente, se separó el citrato **AA-11** incoloro por filtración y se lavó con etanol (2 x 3 ml). La amida apolar fue obtenida como citrato con un rendimiento del 69% (183 mg) y un punto de fusión de 228-230ºC.

Ejemplo AA-12:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-(2,2)-dimetilpropanocarbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero apolar)

Se disolvió cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (0,246 ml, 238 mg, 1,77 mmol) bajo argón en diclorometano abs. (5 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la base libre de la espiroamina apolar **AA-9** (200 mg, 0,59 mmol) disuelta en diclorometano (15ml) en 30 min. Después de un tiempo de reacción de 24 h, se mezcló la solución reactiva con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (5 ml) y se agitó 1 h. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. Se obtuvo así un aceite color beige (322 mg), que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo (250 ml), acetato de etilo/metanol (4:1, 400 ml), metanol (300 ml)]. La amida se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento de sólo el 7% (40 mg). La acilación se repitió tal como se describe anteriormente. La solución reactiva permanecía incolora. Pero se interrumpió la reacción ya después de 1,5 h. Después de separación mediante cromatografía de la mezcla reactiva [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo (250 ml)], se obtuvo la amina ahora con un rendimiento del 78% (200 mg) como un sólido incoloro y con un punto de fusión de 220-222ºC. La amida apolar obtenida (230 mg, 0,525 mmol) fue disuelta a 50ºC en etanol (8 ml) y se mezcló con una solución etanólica (4 ml) de ácido cítrico (111 mg, 0,578 mmol). Después de un tiempo de reacción de 16 h a temperatura ambiente, se separó el citrato incoloro por filtración y se lavó con etanol (2 x 3 ml). La espiroamina **AA-12** apolar se obtuvo como citrato con un rendimiento del 66% (219 mg) y un punto de fusión de 216-218ºC.

Ejemplo AA-13:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-(3,4-dimetoxi-bencilcarbonil)espiro-[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero apolar)

Se disolvió cñoruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo (380 mg, 1,77 mmol) bajo argón en diclorometano abs. (5 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la base libre de la espiroamina apolar **AA-9** (200 mg, 0,59 mmol) disuelta en diclorometano (15 ml) en 50 min. Apareció de inmediato un precipitado. Se siguió todavía agitando otras 1,5 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló la preparación con agua (10 ml) y sosa cáustica 1N (5 ml) y se agitó 1 h. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 ml), secadas y concentradas. Se obtuvo así un aceite color beige (357 mg), que fue separado mediante cromatografía (gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo (250 ml), acetato de etilo/metanol (8:1, 200 ml). La amida fue aislada como un sólido incoloro con un rendimiento del 75% (230 mg) y un punto de fusión de 135-140ºC. La amida apolar recién obtenida (216 mg, 0,417 mmol) fue disuelta a 60ºC en etanol (11 ml) y mezclada con una solución en etanol (3 ml) de ácido cítrico (89 mg, 0,46 mmol). Después de un tiempo de reacción de 5 h a temperatura ambiente, se separó el citrato incoloro por filtración y se lavó con etanol (2 x 3 ml). La amida apolar fue obtenida como citrato **AA-13** con un rendimiento del 92% (270 mg) y un punto de fusión de 188-190ºC.

Ejemplo AA-14:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-etilaminocarbonilespiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero apolar, suma de rotameros aprox. 95%)

La base libre de la espiroamina apolar **AA-9** (204 mg, 0,6 mmol) fue suspendida en acetonitrilo abs. (30 ml) y mezclada con isocianato de etilo (0,052 ml, 47 mg, 0,66 mmol). La mezcla reactiva se calentó durante 6 h a reflujo. La solución clara se concentró. El residuo oleoso fue absorbido en dietil éter (20 ml) y se lavó con agua (5 ml). Después de secar y concentrar, se obtuvo la urea apolar como un sólido incoloro con un rendimiento del 57% (139 mg) y un punto de fusión de 154-158ºC. La urea apolar recién obtenida (139 mg, 0,4 mmol) fue disuelta en etanol (10 ml) y mezclada en una solución en etanol (5 ml) de ácido cítrico (85 mg, 0,44 mmol). Después de un tiempo de reacción de 20 h a temperatura ambiente, se separó el citrato incoloro por filtración. Debido a que el producto tenía una consistencia viscosa, se lavó con dietil éter (2 x 3 ml). No era posible obtener producto adicional del filtrado. La urea apolar se obtuvo como el citrato **AA-14** con un rendimiento del 38% (90 mg) y con un punto de fusión de 215-231ºC.

Ejemplo AA-15:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-4-metoxi-bencilaminocarbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereoisómero polar)

Se disolvió isocianato de 4-metoxibencilo (0,75 mmol) en acetonitrilo abs. (30 ml), se mezcló con trietilamina (0,07 ml, 511 mg, 5 mmol) y la base libre de la espiroamina apolar **AA-9** (170 mg, 0,5 mmol). La mezcla reactiva fue calentada 6 h hasta ebullición, volviéndose clara la solución reactiva. Debido a que no se pudo detectar transformación en DC, se calentó otras 7 h a reflujo. La preparación fue concentrada. El residuo sólido incoloro se mezcló con dietil éter, la suspensión se agitó 15 min y luego se aspiró. La urea apolar **AA-15** fue obtenida con un rendimiento del 92% (200 mg).

Ejemplo AA-16:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-metilepiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1), (diastereómero apolar)

La base libre de la espiramina apolar **AA-9** (200 mg, 0,59 mmol) fue mezclada con agua (0,04 ml) y disuelta a 0ºC en ácido fórmico al 95% (0,6 ml, 732 mg, 15,9 mmol). A esta temperatura, se adicionó una solución acuosa al 37% de formaldehído (0,46 ml, 178 mg, 5,9 mmol), se agitó 10 min en baño de hielo y la preparación se calentó 1 h a 100ºC. La solución color beige se mezcló bajo enfriamiento con hielo con agua (5 ml) y sosa cáustica 1N (15 ml). La mezcla turbia se agitó 30 min a temperatura ambiente, se mezcló con diclorometano (20 ml) y se agitó nuevamente otros 30 min. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas fueron lavadas con agua (15 ml), secadas y concentradas. El residuo (225 mg) era un aceite color beige, que fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (40 g); acetato de etilo (250 ml)]. La espiroamina se obtuvo como un sólido incoloro con un rendimiento del 25% (51 mg). La espiroamina apolar recién obtenida (51 mg, 0,144 mmol) fue disuelta a 60ºC en etanol (2 ml) y mezclada con una solución en etanol (2 ml) de ácido cítrico (64 mg, 0,316 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6 h, se aspiró el citrato 5/6 como un sólido incoloro, se lavó con etanol (2 x 2 ml) y con dietil éter (2 x 5 ml). La espiroamina apolar se obtuvo como el citrato higroscópico **AA-16** con un rendimiento del 47% (37 mg).

Ejemplo AA-17:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-etil-N-metil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Una solución de **E-7** (500 mg, 2 mmol) y 5-fluorotriptofol **F-2** (430 mg, 2,4 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se mezcló bajo enfriamiento con hielo con ácido trifluorometanosulfónico (450 mg, 365 µl, 3 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla reactiva con sosa cáustica 0,5N (10 ml), se agitó 2 h a temperatura ambiente, la fase orgánica fue separada y se fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en el vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (100 g, 20 x 4,0 cm) con 4-butil-4-morfolin-4-ilciclohexanona/acetato de etilo (9:1) y 1% de trietilamina. Rendimiento: 469 mg (53%), sólido blanco. Punto de fusión:112-121ºC.
^{1}H-NMR (DMSOd_6): 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz); 1,13 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,18-1,33 (m, 4H); 1,51-1,58 (m, 4H); 1,65-1,73 (m, 2H); 1,65-1,73 (m, 2H); 2,04-2,13 (m, 2H); 2,22(s, 3H); 2,40-2,48 (m, 2H); 2,62 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 3,88 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,80-6,88 (m, 1 H); 7,11 (dd, 1 H, J = 9,8, 2,3 Hz); 7,31 (dd, 1 H, J = 8,8, 4,6 Hz); 10,67 (s, 1 H). ^{13}C-NMR:14,0; 14,9; 20,0; 22,1 , 23,4; 26,6; 27,3 (2C); 29,9 (2C); 32,7; 42,5; 56,1 ; 58,6; 72,1 ; 102,3 (d, J = 23 Hz); 105,4 (d, J = 4 Hz); 108,2 (d, J = 26 Hz); 111,9 (d, J = 10 Hz); 126,1 (d, J = 10 Hz); 132,4; 141,9; 156,7 (d, J= 231).
El espiroéter producido (366 mg, 0,98 mmol) se mezcló en isopropanol caliente (60 ml) con ácido cítrico (232 mg, 1,21 mmol) en isopropanol (5 ml). El precipitado presente de **AA-17** fue separado mediante filtración y secado. Rendimiento: 203 mg (37%), sólido blanco **AA-17.** Punto de fusión: 206-209ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,12-1,29 (m, 7H); 1,31-1,81 (m, 6H); 1,98-2,09 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,46-2,69 (m, 10H), 3,85 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,82 (dt, 1 H, J = 9,3, 2,6 Hz); 7,09 (dd, 1 H, J = 9,8, 2,4 Hz); 7,30 (dd, 1 H, J = 8,7, 4,6 Hz); 10,55 (s, 1 H).

Ejemplo AA-18:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-bencil-N-metil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (uno de 2 diastereómeros posibles)

Una solución de **E-8** (500 mg, 1,73 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol **F-2** (311 mg, 1,73 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se mezcló bajo enfriamiento con hielo con ácido trifluorometanosulfónico (346 mg, 204 µl, 2,30 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue mezclada a continuación con sosa cáustica 0,5M (17 ml) y agitada durante 1h a temperatura ambiente. Las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con diclorometano (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto (954 mg) se purificó por cromatografía flash (100 g, 20 x 3,6 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1). Rendimiento: 424 mg (56%), sólido blanco amorfo AA-18. Punto de fusión: 58-62ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,97 (t, 3H, J = 6,79 Hz); 1,38-1,49 (m, 6H); 1,77-1,87 (m, 4H); 1,88-1,96 (m, 4H); 2,10 (s, 3H); 2,63 (t, 2H, J = 5,2 Hz); 3,62 (s, 2H); 3,89 (t, 2H, J = 5,2 Hz); 6,87 (dt, 1 H, J = 9,1 y 2,5 Hz); 7,13 (dd, 2H, J = 9,8 y 2,4 Hz); 7,24 - 7,35 (m, 5H); 11,03 (s, 1 H). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 14,3; 22,1 ; 23,1 ; 25,1 ; 25,4; 26,3; 30,4; 31,5; 34,1 ; 53,4; 56,5; 58,8; 71,7; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,6 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,6 (d, J 11 Hz); 126,2; 126,6 (d, J = 10 Hz); 127,8; 128,=; 132,2; 141,7; 141,9; 156,7 (d, J = 231 Hz).

Ejemplo AA-19:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-fenil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (uno de 2 diastereómeros posibles)

Una solución de **E-11** (368 mg, 1,5 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol **F-2** (269 mg, 1,5 mmol) en diclorometano anhidro se mezcló a 10ºC tan rápido como fue posible con ácido trifluorometanosulfónico (300 mg, 177 µl, 2,0 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Para controlar la transformación se tomó una muestra (0,5 ml), ésta fue lavada con sosa cáustica 0,5N y la fase orgánica fue secada con sulfato sódico. Después de completar la transformación, la mezcla reactiva se mezcló con sosa cáustica 0,5N (10 ml), se agitó 2 h a temperatura ambiente, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron en vacío. A continuación el producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1) y 1% de trietilamina. Rendimiento: 327 mg (54%), sólido blanco AA-19. Punto de fusión: 150-162ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,25-1,35 (m, 4H); 1,77-1,97 (m, 10H); 2,64 (t, 2H, J = 5,2 Hz); 3,90 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 4,92 (s, 1 H); 6,50 (t, 1 H, J = 7,1 Hz); 6,75 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 6,83-6,90 (m, 1 H); 7,02 (t, 2H, J = 7,8 Hz); 7,14 (dd, 1 H, J = 9,8, 2,5 Hz); 7,30 (dd, 1 H, J = 8,7, 4,6 Hz); 11,03 (s, 1 H). ^{13}C-NMR:14,2; 22,0; 22,7; 25,1 ; 30,7; 30,9; 31,1 ; 54,0; 58,8; 71,6; 102,5 (d, J = 23 Hz); 105,6 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,6 (d, J = 11 Hz); 115,2; 126,6 (d, J = 10 Hz); 128,5; 132,2; 141,6; 147,5; 156,7; (d, J = 237 Hz).

Ejemplo AA-20:
4-butil-6'-fluor-4-(N-morfolin)-1',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol] (diastereómero apolar)

A una solución de **E-12** (479 mg, 2 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol **F-2** (358 mg, 2 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y agua, ácido trifluorometanosulfónico (400 mg, 236 µl, 2,66 mmol). La mezcla reactiva se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, a continuación se mezcló con sosa cáustica 0,5M (20 ml) y a continuación se agitó 3 h a temperatura ambiente. La fase orgánica fue separada, la acuosa extraída con diclorometano (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de cloruro sódico (50 ml), se secaron con sulfato sódico y concentraron en vacío. La mezcla de isómeros (815 mg) fue separada por cromatografía flash (100 g, 22 x 4 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:3).
Fracción 1: diastereoisómero apolar, AA-20
Rendimiento: 259 mg (32%), sólido blanco. Punto de fusión: >250ºC.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,92 (t, 3H, J = 6,5 Hz); 1,19-2,10 (m, 14H); 2,58-2,65 (m, 4H); 2,75 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 3,75-3,81 (m, 4H); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,91 (dt, 1 H, J = 8,8, 1,8 Hz); 7,12 (dd, 1 H, J = 9,5, 2,5 Hz); 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):14,1; 22,5; 23,8; 26,7 (2 C); 26,9; 30,3 (2 C); 33,4; 45,1 (2 C); 56,1 ; 59,6; 68,5 (2 C); 72,3; 103,3 (d, J = 23 Hz); 107,5 (d, J = 4 Hz); 109,7 (d, J = 26 Hz); 111,3 (d, J = IO Hz); 127,6 (d, J = 10 Hz); 132,1 ; 141,2; 157,9 (d, J = 235 Hz).
Fracción 2: diastereoisómero polar, ver ejemplo **AA-21**
Rendimiento: 335 mg (42 %), sólido blanco. Punto de fusión: 238-241ºC.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,98 (t, 3H, J = 6,4 Hz); 1,30-2,05 (m, 14H); 2,63-2,68 (m, 4H); 2,75 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 3,68-3,72 (m, 4H); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,90 (dt, 1 H, J = 9,3, 2,4 Hz); 7,12 (dd, 1 H, J = 9,4, 2,0 Hz); 7,24 (dd, 1 H, J = 8,8, 4,3 Hz); 7,63 (s, 1 H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):14,4; 22,4; 23,6; 25,3; 25,6 (2 C); 30,7; 32,4 (2 C); 45,7 (2 C); 56,4; 59,6; 68,2 (2 C); 71,9; 103,4 (d, J = 24 Hz); 107,8; 109,8 (d, J = 27 Hz); 111,3 (d, J = 9 Hz); 127,5; 132,1 ; 140,7; 158,0 (d, J = 234 Hz).

Ejemplo AA-21:
4-butil-6'-fluor-4-(N-morfolin)-1',3',4',9'-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol] (diastereómero polar)

El diastereómero polar obtenido bajo el ejemplo AA-20 es registrado como ejemplo **AA-21**.
AA-21 (diastereómero polar)
Rendimiento: 335 mg (42%), sólido blanco. Punto de fusión: 238-241ºC
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,98 (t, 3H, J = 6,4 Hz); 1,30-2,05 (m, 14H); 2,63-2,68 (m, 4H); 2,75 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 3,68-3,72 (m, 4H); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,90 (dt, 1 H, J = 9,3, 2,4 Hz); 7,12 (dd, 1 H, J = 9,4, 2,0 Hz); 7,24 (dd, 1 H, J = 8,8, 4,3 Hz); 7,63 (s, 1 H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):14,4; 22,4; 23,6; 25,3; 25,6 (2 C); 30,7; 32,4 (2 C); 45,7 (2 C); 56,4; 59,6; 68,2 (2 C); 71,9; 103,4 (d, J = 24 Hz); 107,8; 109,8 (d, J = 27 Hz); 111,3 (d, J = 9 Hz); 127,5; 132,1; 140,7; 158,0 (d, J = 234 Hz).

Ejemplo AA-22:
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

La cetona **E-4** (275 mg, 1,26 mmol) y triptofol **F-1** (206 mg, 1,26 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (10 ml), mezclados bajo argón con ácido metanosulfónico (0,13 ml, 2,05 mmol) y agitados 20 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó otros 10 min más, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en Na_2SO_4 y concentraron en vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). Rendimiento: 327 mg (73%). En la transformación de una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-2** como un sólido. Punto de fusión: 207-208ºC.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,35-1,56 (8 H, m); 1,71 (2 H; t); 2,14 (2 H, t); 2,26 (6 H, s); 2,64 (2 H, t); 3,25 (3 H, s); 3,36 (2 H s); 3,89 (2 H, t); 6,95 (2 H, m); 7,32 (2 H, m); 10,72 (1 H, bs), base libre. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 22,13; 24,27; 25,80; 27,78; 29,26; 37,16; 44,12; 57,81 ; 59,09: 71,16; 72,18; 105,25; 111,38; 117,58; 118,35; 120,62; 126,36; 135,63; 138,96; 171,95; 177,09, citrato.

Ejemplo AA-23
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1), (diastereómero apolar)

Se disolvió la cetona **E-4** (426 mg, 2 mmol) y 5-fluorotriptofol **F-2** (362 mg, 2 mmol) en diclorometano abs. (10 ml), se mezclaron bajo argón con ácido metanosulfónico (0,14 ml, 2,2 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente 24 h. Después de añadir NaOH 1N (10 ml). se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentró la solución en vacío. El residuo remanente fue separado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1, metanol puro). Rendimiento: 408 mg (54%) compuesto apolar; 218 mg (29% compuesto polar. En la transformación del compuesto apolar con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato como un sólido incoloro. Rendimiento: 384 mg, compuesto apolar **AA-23.** Punto de fusión: 210-213ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,52 (4 H, m); 1,70 (4 H, m); 1,83 (2 H; m); 2,14 (2 H, m); 2,60-2,73 (12 H, m); 3,25 (3 H, s); 3,35 (2 H m); 3,89 (2 H, t); 6,83 (1 H, m); 7,13 (1 H, m); 7,36 (1 H, m); 10,91 (1 H, bs).

Ejemplo AA-24:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-metoxipropil)espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero apolar)

Se disolvió la cetona **E-4** (426 mg, 2 mmol) y triptamina **H-1** (320 mg, 2 mmol) en metanol abs. (10 ml) y se agitó 20 h a temperatura ambiente. A continuación se retiró el disolvente en vacío, el residuo se disolvió en DCE (20 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó 5 h a temperatura ambiente. Después de adicionar NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se siguió agitando otros 20 min, las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en Na_2SO_4 y concentradas en vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH, (9:1 sin trietilamina $\Rightarrow$ 4:1 + 1% de trietilamina). Rendimiento: 350 mg (49%) compuesto apolar, contaminado con la cetona inicial; 321 mg (45%) compuesto polar, contaminado. En la transformación del compuesto apolar con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-24** como un sólido incoloro. Rendimiento: 264 mg, diastereómero apolar **AA-24** (puro). Punto de fusión: 247-248ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,44-1,55 (4 H, m); 1,79 (6 H; m); 2,33-2,63 (12 H, m); 2,86 (2 H, m); 3,25 (3 H, s); 3,38 (4 H m); 7,00 (1 H, m); 7,07 (1 H, m); 7,39 (2 H, m); 11,04 (1 H, bs).

Ejemplo AA-25:
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)espiro[ciclo-hexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se disolvió la cetona **E-3** (455 mg, 2 mmol) y triptofol **F-1** (326 mg, 2 mmol) en diclorometano abs. (10 ml), se mezcló bajo argón con ácido metanosulfónico (0,14 ml, 2,2 mmol) y se agitó 24 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (15 ml) y CH_2Cl_2 (25 ml). se agitó otros 10 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 (10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en Na_2SO_4 y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). Rendimiento: 687 mg (93%). En la transformación de una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-25** como sólido incoloro. Rendimiento: 152 mg, sólido blanco. Punto de fusión: 214-215ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,33 (2 H, m); 1,51 (4 H; m); 1,75 (4 H, m) 1,95 (2 H, 1); 2,14 (2 H, t); 2,66 (10 H, m); 3,31 (3 H, s); 3,36 (2 H t); 3,90 (2 H, s); 6,98 (2 H, m); 7,38 (2 H, m); 10,88 (1 H, bs), citrate. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 21,04; 22,16; 26,93; 29,90; 30,23; 30,91; 37,19; 55,17; 57,74; 58,75; 71,85; 104,91; 111,18; 117,41; 118,18; 120,33; 126,40; 135,81 ; 139,71, base libre.

Ejemplo AA-26:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereoisómero apolar)

La cetona **E-3** (426 mg, 2 mmol) y 5-fluorotriptofol **F-2** (362 mg, 2 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (10 ml), mezclados bajo argón con ácido metanosulfónico (0,14 ml, 2,2 mmol) y agitados 24 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (10 ml), las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en Na_2SO_4 y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). Rendimiento: 613 mg (79%). En la transformación con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-26** como sólido incoloro. Punto de fusión 216-218ºC.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,12 (2 H, m); 1,50 (4 H; m); 1,68 (4 H, m) 1,86 (2 H, t); 2,06 (2 H, t); 2,56 (10 H, m); 3,22 (3 H, s); 3,34 (5 H m); 3,87 (2 H, s); 4,34 (1 H, bs); 6,81 (1 H, t); 7,11 (1 H, m); 7,34 (1 H, m); 10,81 (1 H, bs), citrato. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 21,04; 22,08; 26,88; 29,84; 30,23; 30,86; 37,10; 55,16; 57,74; 58,69; 71,84; 72,00; 102,16; 102,38; 105,37; 108,00; 111,89; 111,98; 126,65; 132,44; 141,91; 155,56; 157,85, base libre.

Ejemplo AA-27
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero apolar)

La cetona **E-3** (455 mg, 2 mmol) y triptamina **H-1** (320 mg, 2 mmol) fueron disueltos en metanol abs. (10 ml) y agitados 20 h a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue disuelto en DCE (20 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó 5 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 30 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en Na_2SO_4 y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1 sin tritetilamina ⇒ 4:1 + 1% de trietilamina). Rendimiento: 273 mg (37%), compuesto apolar; 335 mg (48%), compuesto polar, contaminado. En la transformación del compuesto apolar con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-27** como sólido incoloro. Rendimiento: 204 mg, diastereómero apolar **AA-27.** Punto de fusión: 236-240ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,40 (2 H, m); 1,63 (4 H, m); 1,80-2,08 (8 H; m); 2,52-266 (10 H, m); 3,12 (2 H, t); 3,26 (3 H s); 3,41 (2 H, m); 6,94 (1 H, m); 7,06 (1 H, m); 7,37 (2 H, m); 10,86 (1 H, bs).

Ejemplo de referencia AA-28:
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-ciclopentilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

La cetona **E-6** (235 mg, 1,1 mmol) y triptofol **F-1** (180 mg, 1,12 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (5 ml), mezclados bajo argón con ácido metanosulfónico (0.1 ml, 1.5 mmol) y agitados 20 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 10 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 (10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas (Na_2SO_4) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). Rendimiento: 361 mg, obteniendo una mezcla de sustancias; en la transformación con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-28** como sólido incoloro. Rendimiento: 302 mg (50%), 1 diastereómero **AA-28.** Punto de fusión: 200-202ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,35 (6 H, m); 1,61 (8 H, m); 1,98 (3 H, m); 2,36 (8 H; m); 2,84 (1 H, m); 2,59 (2 H; s); 3,74 (2 H, m); 6,83 (2 H, m); 7,23 (2 H, m); 10,63 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 22,10; 23,87; 24,67; 28,15; 29,42; 38,26; 42,72; 43,46; 59,14; 71,29; 72,08; 105,32; 111,24; 117,64; 118,41; 120,71; 126,36; 135,51; 138,91; 171,40; 175,86.

Ejemplo de referencia AA-29:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-ciclopentilespiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

La cetona **E-6** (209 mg, 1,0 mmol) y triptamina **H-1** (160 mg, 1,0 mmol) fueron disueltos en metanol abs. (10 ml) y agitados 20 h a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue disuelto en dicloroetano (10 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (1,0 ml) y se agitó 5 d a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 20 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en (Na_2SO_4) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). En la transformación con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-29** como sólido incoloro. Rendimiento: 226 mg (64%) 1 diastereómero **AA-29.** Citrato: punto de fusión: 229-230ºC. Debido a que había mala resolución de los espectros NMR del citrato, se indican los espectros NMR de las bases libres.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,43 (12 H, m); 1,80 (2 H, t); 2,07 (3 H, m); 2,35 (6 H, s); 2,55 (2 H, m); 3,00 (2 H, t); 3,37 (1 H, bs); 6,96 (2 H, m); 7,30 (2 H, m); 10, 55 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 22,53; 24,57; 24,81; 28,04; 30,72; 37,85; 38,66; 43,97; 52,07; 57,12; 106,26; 111,00; 117,20; 117,90; 120,09; 126,89; 135,59; 141,62.

Ejemplo de referencia AA-30
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-ciclohexilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

La cetona **E-5** (175 mg, 0,78 mmol) y triptofol **F-1** (126 mg, 0,78 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (5 ml), mezclados bajo argón con ácido metanosulfónico (0,07 ml, 1,1 mmol) y agitados 72 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 10 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2, las fases orgánicas fueron lavadas con agua, secadas (Na_2SO_4) y la

solución concentrada en vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). En la transformación con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-30** como sólido incoloro. Rendimiento: 110 mg (39%) 1 diastereómero **AA-30.** Citrato: Punto de fusión: 230-231ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,10 (6 H, m); 1,77 (12 H, m); 2,07 (2 H, m); 2,66 (10 H; m); 3,88 (2 H, m); 6,97 (2 H, m); 7,36 (2 H, m); 10,72 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 22,16; 24,64; 26,00; 28,77; 30,09; 43,01; 43,62; 59,01; 71,52; 72,16; 105,20; 111,24; 117,59; 118,35; 120,61; 126,43; 135,64; 139,26; 171,56; 176,14.

Ejemplo de referencia AA-31:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-ciclohexilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

La cetona **E-5** (137 mg, 0,61 mmol) y 5-fluorotriptofol **F-2** (109 mg, 0,61 mmol) fueron disueltos en diclorometano abs. (4 ml), mezclados bajo argón con ácido metanosulfónico (0,065 ml, 1,0 mmol) y agitados 48 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 20 min, las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2, las fases orgánicas fueron lavadas con agua, secadas en (Na_2SO_4) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). En la transformación con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-31** como sólido incoloro. Rendimiento: 172 mg (73%), 1 diastereómero **AA-31.**Ccitrato: punto de fusión: 204-205ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,11 (6 H, m); 1,43 (2 H, m); 1,56 (4 H, m); 1,77 (6 H, m); 2,06 (2 H, m); 2,57 (7 H; m); 3,00 (2 H, m); 6,90 (1 H, m); 6,98 (1 H, m); 7,30 (2 H, m); 10,51 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 22,04; 24,57; 25,97; 26,58; 28,72; 30,04; 38,38; 43,25; 58,93; 71,52; 72,11; 102,35; 102,58; 105,64; 108,52; 112,03; 126,56; 132,21; 171,32; 175,49.

Ejemplo de referencia AA-32:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-ciclohexilespiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

La cetona **E-5** (175 mg, 0,78 mmol) y triptamina **H-1** (125 mg, 0,78 mmol) fueron disueltos en metanol abs. (8 ml) y agitados 20 h a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue disuelto en dicloroetano (10 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (0,8 ml) y se agitó 4 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 20 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas (Na_2SO_4) y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1). Rendimiento: 160 mg /56%) 1 diastereómero. Citrato: Punto de fusión: 228-229ºC.
Espectros NMR de las bases libres:
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,13 (6 H, m); 1,72 (10 H, m); 1,97 (2 H, m); 2,59 (10 H; m); 3,88 (2 H, m); 6,86 (1 H, 1); 7,14 (1 H, m); 7,32 (1 H, m); 10,74 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 22,58; 25,06; 26,32; 26,81; 28,85; 31,26; 38,22; 45,32; 51,91; 57,69; 72,11; 106,30; 110,97; 117,22; 117,91; 120,10; 126,94; 135,58; 141,69.

El espiroéter recién obtenido (140 mg, 0,38 mmol) fue disuelto en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico (73 mg, 0,38 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar 2 horas en refrigerador, se aspiró el sólido **AA-32** generado y se secó en vacío. Rendimiento: 160 mg (75%) (AA-32). Punto de fusión: 228-229ºC

Ejemplo AA-33:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclo-hexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero polar)

El espiroéter polar producido según el ejemplo **AA-9** (90 mg, 0,26 mmol) fue disuelto en etanol caliente (5 ml). Se adicionó ácido cítrico (48 mg, 0,26 mmol) disuelto en etanol caliente. La preparación fue enfriada a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado blanco. El precipitado fue separado por filtración y secado en vacío. Rendimiento: 89 mg (75%) (**AA-33**).

Ejemplo AA-34:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-etilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero polar)

La base libre del espiroéter polar del ejemplo **AA-2** (142 mg, 0,429 mmol) fue disuelta en etanol caliente (5 ml) y se adicionó ácido cítrico (78 mg, 0,429 mmol) disuelto en etanol caliente. La preparación fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada en vacío. Rendimiento: 212 mg (1%) (**AA-34**). Punto de fusión: 72-75ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,05 (3 H, t); 1,64 (2 H, m); 1,94 (6 H, m); 2,48 (2 H, m); 2,55 (6 H, s); 3,89 (2 H, t); 6,87 (1 H, m); 7,14 (1 H, m); 7,29 (1 H, m); 11,04 (1 H, s).

Ejemplo AA-35:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-metoxipropil)espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero polar, pureza < 95%)

La cetona **E-4** (426 mg, 2 mmol) y triptamina **H-1** (320 mg, 2 mmol) fueron disueltos en metanol abs. (10 ml) y agitados 20 h a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue disuelto en DCE (20 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó 5 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 20 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en Na_2SO_4 y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1 sin trietilamina ⇒ 4:1 + 1% de trietilamina). Rendimiento: 350 mg (49%) compuesto apolar, contaminado con la cetona inicial; 321 mg (45%) compuesto polar, contaminado. En la transformación del compuesto apolar con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-35** como sólido incoloro. Rendimiento: 267 mg, diastereómero polar **AA-35.** Punto de fusión: 228-229ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,65 (4 H, m); 1,88 (4 H; m); 2,05 (4 H, m); 2,47-2,59 (10 H, m); 2,69 (2 H, t); 3,18 (2 H, t); 3,30 (3 H s); 3,43 (2 H, m); 6,97 (1 H, m); 7,07 (1 H, m); 7,33 (2 H, m); 10,95 (1 H, bs).

Ejemplo AA-36:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero polar)

Se disolvió la cetona **E-4** (426 mg, 2 mmol) y 5-fluorotriptofol **F-2** (362 mg, 2 mmol) en diclorometano abs. (10 ml), se mezcló bajo argón con ácido metanosulfónico (0,14 ml, 2,2 mmol) y se agitó 24 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (10 ml), se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en Na_2SO_4 y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1 ⇒ metanol puro). Rendimiento: 408 mg (54%) compuesto apolar; 218 mg (29%) compuesto polar. En la transformación del compuesto apolar con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato AA-36 como un sólido blanco amorfo. Rendimiento: 239 mg, compuesto polar, AA-36.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,65 (4 H, m); 1,97 (8 H; m); 2,56-2,68 (12 H, m); 3,31 (3 H, s); 3,45 (2 H m); 3,89 (2 H, t); 6,88 (1 H, m); 7,17 (1 H, m); 7,32 (1 H, m); 11,06 (1 H, bs).

Ejemplo AA-37:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'etilaminocarbonilespiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina (diastereómero polar)

La espiroamina polar (base libre de **AA-9**, 133 mg, 0,39 mmol) fue suspendida en acetonitrilo abs. (30 ml) y mezclada con isocianato de etilo (0,034 ml, 31 mg, 0,43 mmol). La mezcla reactiva se calentó 1,5 h a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, cristalizó un sólido incoloro. Después de aspirar se obtuvo la urea polar **AA-37** con un rendimiento del 46% (74 mg) y un punto de fusión de 182-184ºC.

Ejemplo AA-38:
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanatricarboxilato (1:1) (diastereómero polar)

Se disolvió la cetona **E-2** (2,0 g, 10,15 mmol) y triptofol **F-1** (1,63 g, 10,15 mmol) en diclorometano abs. (70 ml), se mezcló bajo argón con ácido metanosulfónico (720 μl, 11,16 mmol). La mezcla fue agitada 24 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se mezcló con NaOH 1N y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 y concentró en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1, 1:1). Rendimiento: Fracción 1: diastereómero apolar 2,18 g (contaminado con triptofol); Fracción 2: Diastereómero polar 862 mg (25%). La fracción 2 (862 mg, 2,52 mmol) fue disuelta en etanol caliente (5 ml). Se adicionó ácido cítrico disuelto en etanol caliente (480 mg, 2,52 mmol). La preparación se enfrió a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado blanco. El precipitado **AA-38** fue separado mediante filtración y secado en vacío. Rendimiento: 476 mg (35%), **AA-38** polar

Ejemplo AA-39:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero polar)

Se disolvió la cetona **E-3** (455 mg, 2 mmol) y triptamina **H-1** (320 mg, 2 mmol) en metanol abs. (10 ml) y se agitó 20 h a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el disolvente en vacío, el residuo fue disuelto en DCE (20 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó 5 h a temperatura ambiente. Después de añadir NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), se agitó otros 30 min, entonces se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída dos veces

con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), las fases orgánicas fueron lavadas con agua (10 ml), secadas en Na_2SO_4 y la solución concentrada en vacío. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1 sin trietilamina ⇒ 4:1 + 1% de trietilamina). Rendimiento: 273 mg (37%), compuesto apolar; 335 mg (48%), compuesto polar, contaminado. En la transformación del compuesto apolar con una cantidad molar de ácido cítrico en etanol precipitó el citrato **AA-39** como sólido incoloro. Rendimiento: 223 mg, diastereómero polar **AA-39.** Punto de fusión: 202-204ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,41 (4 H, m); 1,53 (2 H, m); 1,73 (6 H; m); 2,31-2,61 (10 H, m); 2,84 (2 H, m); 3,35 (7 H, m); 7,01 (1 H, m); 7,09 (1 H, m); 7,41 (2 H, m); 10,95 (1 H, bs).

Ejemplo AA-40:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-bencil-4-alilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se mezcló la cetona **E-13** (398 mg, 1,64 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol **F-2** (293 mg, 1,64 mmol) en diclorometano absoluto (20 ml) a temperatura ambiente con ácido trifluorometanosulfónico (328 mg, 556 µl, 2,18 mmol) y se agitó 16 h a temperatura ambiente. La solución reactiva se mezcló a continuación con NaOH 0,5N (10 ml) y se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas fueron secadas en sulfato sódico y la solución concentrada en vacío. Rendimiento: 649 mg (98%), sólido ligeramente amarillento. Punto de fusión: 45-48ºC.
^{1}H-NMR (300 MHz, *d_6-DMSO*): 1,49-1,73 (m, 6H); 1,84 (t, J = 6,8 Hz, 1 H); 2,08 (dd, J = 15,5, 11,7 Hz, 2H); 2,21 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 2,63 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 3,67 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 4,95-5,16 (m, 2H); 5,94 (m, 1 H); 6,79-6,90 (m, 1 H); 7,13 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1 H); 7,19-7,41 (m, 4H); 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 10,86 (s, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, *d_6-DMSO*): 22,1; 29,3; 29,7; 38,9; 43,7; 45,1; 52,4; 58,8; 71,8; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,4; 108,2 (d, J 26 Hz); 111,7; 116,8; 126,4; 126,7; 127,9; 128,1; 132,1; 135,1; 141,8; 142,0; 156,4 (d, J = 231 Hz).
Se mezcló uno de los espiroéteres obtenido (300 mg, 0,74 mmol) en isopropanol con una solución de ácido cítrico (142 mg, 0,74 mmol) en isopropanol (1,2 ml) a 70ºC. El producto precipitó en frío como el hemicitrato **AA-40**. Rendimiento: 389 mg (100%), cristales incoloros AA-40. Punto de fusión: 133ºC
^{1}H-NMR (300 MHz, *d_6-DMSO*): 1,58-1,80 (m, 6H); 1,96-2,18 (m, 2H); 2,32 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 2,57 (d, J = 15,2 Hz, 1 H); 2,65 (dd, J = 12,8, 9,5 Hz, 3H); 3,84 (s, 2H); 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 4,34 (s, 1 H); 5,09-5,21 (m, 2H); 5,95 (tdd, J = 17,3, 10,0, 7,2 Hz, 1 H); 6,80-6,92 (m, 1 H); 7,14 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1 H); 7,24-7,45 (m, 4H); 7,49-7,57 (m, 2H); 10,72 (s, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, *d_6-DMSO*): 22,0; 28,6; 29,5; 38,8; 42,9; 43,5; 45,0; 54,5; 58,9; 71,5; 71,8; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,6; 108,3 (d, J = 23 Hz); 111,8; 117,8; 126,7; 127,0; 128,2; 128,8; 132,0; 134,2; 141,7; 156,3 (d, J = 231 Hz); 171,3; 175,8.

Ejemplo AA-41:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-fenil-4-alilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se mezcló una solución de **E-10** (277 mg, 1,14 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol **F-2** (170 mg, 1,14 mmol) en diclorometano absoluto (20 ml) a temperatura ambiente con ácido trifluorometanosulfónico (342 mg, 580 µl, 2,28 mmol) y se agitó 16 h a temperatura ambiente. La solución reactiva se mezcló a continuación con NaOH 0,5N (10 ml) y agitó 2 h a temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas fueron secadas en sulfato sódico, concentradas en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (200g, 20 x 5,6 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (5:1 ⇒ 3:2). Rendimiento: 296 mg (66%), sólido incoloro. Punto de fusión: 52-54ºC.
^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO): 1,60-2,14 (m, 8H); 2,64 (t, J = 5,1 Hz, 2H); 2,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 3,90 (t, J = 5,1 Hz, 2H); 4,98 (s, 1 H); 5,11 (dd, J = 13,7, 2,6 Hz, 2H); 5,73-5,91 (m, 1 H); 6,53 (t, J = 7,2 Hz, 1 H); 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 6,87 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1 H); 7,04 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 7,15 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1 H); 7,30 (dd, J = 8,7 Hz, 1 H); 11,06 (s, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, d_6-DMSO): 22,0; 30,4; 30,9; 35,4; 54,0; 58,9; 71,4; 102,5 (d, J = 23 Hz); 105,6; 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,6; 115,5; 115,9; 117,1; 126,6; 128,5; 132,1; 135,1; 141,5; 147,1; 155,7 (d, J = 230 Hz).

Ejemplo AA-42:
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-(4-metoxibencil)-4-alilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se mezcló una solución de **E-9** (843 mg, 3,08 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol **F-2** (552 mg, 3,08 mmol) en diclorometano absoluto (30 ml) a temperatura ambiente con ácido trifluorometanosulfónico (600 mg, 4,0 mmol) y se agitó 72 h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó más ácido trifluorometanosulfónico (300 mg, 2,0 mmol) y se agitó nuevamente 16 h a temperatura ambiente. La solución reactiva fue mezclada a continuación con NaOH 0,5M (10 ml) y se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas fueron secadas en sulfato sódico y concentradas en vacío. Rendimiento: 1,32 g (99%), sólido amarillento **AA-42.** Punto de fusión: 54-56ºC.
^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,50 (d, J = 11,9 Hz, 2H); 1,72 (m, 4H); 1,91 (d, J = 14,4 Hz, 2H); 2,55 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 2,64 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,63 (d, J = 2,9 Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,88 (dd, J = 5,2, 4,8 Hz, 2H); 5,18 (m, 3H); 5,88-

6,04 (m, 1 H); 6,80-6,93 (m, 4H); 7,08-7,17 (m, 1 H); 7,27 (m, 2H); 11,01 (s, 1 H). ^{13}C-NMR (100 MHz, d_6-DMSO): 22,0; 30,4; 31,1; 35,3; 44,1; 53,2; 54,9; 58,8; 71,8; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,6; 108,2 (d, J = 25 Hz); 108,5; 111,6; 113,4; 116,9; 126,6; 129,1; 132,1; 133,9; 135,5; 141,7; 156,3 (d, J = 233 Hz).

Ejemplo AA-43:
N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}pirrolidina 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se mezcló una solución de **E-14** (1,06 g, 4,7 mmol) y 2-(5-fluor-1*H*-indol-3-il)etanol **F-2** (854 mg, 4,7 mmol) en diclorometano absoluto (60 ml), bajo enfriamiento con hielo y argón, con ácido trifluorometanosulfónico (949 mg, 552 µl, 6,3 mmol) y se agitó 1 d a temperatura ambiente. A continuación se adicionó otra vez ácido trifluorometanosulfónico (300 mg, 174 µl, 2 mmol) y se agitó nuevamente 1 d a temperatura ambiente. La solución reactiva fue mezclada a continuación con NaOH 0,5M (48 ml) y agitada 20 min. Se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas fueron secadas en sulfato sódico. El producto bruto (1,8 g) fue purificado por cromatografía flash (180 g, 20 x 5,6 cm) con cloroformo/metanol (95:5). Rendimiento: 370 mg (19%), sólido amarillento (fracción 1). El producto estaba presente como clorhidrato. El cloruro de hidrógeno provenía probablemente del cloroformo usado para la cromatografía.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,97 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,35-1,41 (m, 4H); 1,46-1,52 (m, 2H); 1,57 (d, 2H, J = 14,6 Hz), 1,89-1,98 (m, 4H); 2,22 (dt, 2H, J = 14,6, 6,0 Hz), 2,35-2,45 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,78 (dt, 2H, J = 14,6, 3,5 Hz); 3,10 (dt, 2H, J = 13,0, 6,9 Hz), 3,63 (dt, 2H, J = 12,2 y 6,6 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 6,81 (dt, 1 H, J = 9,2 y 2,5 Hz), 7,06 (dd, 1 H, J = 9,7, 2,4 Hz), 7,37 (dd, 1 H, J = 8,8, 4,5 Hz); 10,36 (br s, 1 H); 11,04 (s, 1 H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13,9; 22,6; 23,4; 25,1; 26,6; 27,0; 29,5; 32,6; 48,2; 60,3; 66,5; 71,0; 102,4 (d, J = 23 Hz); 106,1 (d, J = 4 Hz); 109,2 (d, J = 10 Hz); 112,4 (d, J = 10 Hz); 126,3 (d, J = 10 Hz); 132,4; 139,8; 157,5 (d, J = 233 Hz).
Se obtuvo además producto contaminado (fracción 2, 322 mg, 17%) y cetona no transformada (fracción 3, 227 mg, 23%). El espectro ^{1}H-NMR de la mezcla de producto bruto señaló que se había generado sólo un diastereoisómero y el alqueno, no aislándose, sin embargo, este último. Una solución de la fracción 1 (350 mg, 0,83 mmol) en cloroformo (20 ml) se lavó con una disolución de bicarbonato sódico, la fase orgánica se secó con sulfato sódico y concentró en vacío. Rendimiento: 204 mg (70%), sólido amarillento amorfo. Punto de fusión: 70ºC.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,93 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,21-1,38 (m, 4H); 1,38-1,42 (m, 2H); 1,48 (d, 2H, J = 12,8 Hz); 1,74 (d, 2H, J = 12,8 Hz); 1,74-1,84 (m, 4H); 1,88 (dt, 2H, J = 13,5, 2,9 Hz); 2,04 (dt, 2H, J = 13,2, 3,2 Hz); 2,69 (t, 4 H, J = 5,8 Hz); 2,74 (t, 2 H, J = 5,4 Hz); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,87 (dt, 1 H, J = 9,1 , 2,5 Hz); 7,11 (dd, 1 H, J = 9,5, 2,4 Hz); 7,23 (dd, 1 H, J = 8,7, 4,3 Hz); 7,90 (s, 1 H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14,2; 22,5; 24,0; 24,1; 24,8; 27,0; 28,6; 30,8; 31,1; 44,1; 54,7; 59,7; 72,4; 103,2 (d, J = 24 Hz); 107,1 (d, J = 5 Hz); 109,4 (d, J = 26 Hz); 111,2 (d, J = 10 Hz); 127,6 (d, J = 10 Hz); 132,0; 141,7; 157,8 (d, J = 234 Hz).

Una solución del sólido amarillo recién obtenido (base libre de la fracción 1) (180 mg, 0,46 mmol) en etanol caliente (15 ml) se mezcló con una solución caliente de ácido cítrico (90 mg, 0,46 mmol) en etanol (1,2 ml). Apareció un precipitado blanco, que fue separado por filtración después de enfriar. Rendimiento: 137 mg (50%), sólido blanco (**AA-43**). Punto de fusión: 198-199ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,92 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,20-1,40 (m, 4H); 1,44-1,64 (m, 4H); 1,71 (br d, 2H, J = 12,7 Hz); 1,90 (br s, 6H); 2,12 (br t, 2H, J = 12,7 Hz); 2,57 (d, 2H, J = 15,0 Hz); 2,63 (t, 2H, J = 4 Hz); 2,66 (d, 2H, J = 15,0 Hz); 3,07 (br s, 4H); 3,89 (t, 2H, J = 5,1 Hz); 6,87 (dt, 1 H, J = 9,1 , 2,4 Hz); 7,15 (dd, 1 H, J = 9,9, 2,3 Hz); 7,37 (dd, 1 H, J = 8,5, 4,4 Hz); 10,64 (s, 1 H); aprox, 11-12 (demasiado br s, 2-3H).

Ejemplo AA-44:
N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}piperidina (diastereómero apolar)

A una solución de **E-15** (860 mg, 3,6 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol **F-2** (645 mg, 3,6 mmol) en diclorometano absoluto (70 ml) se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y argón, ácido trifluorometanosulfónico (702 mg, 408 µl, 4,68 mmol). La mezcla reactiva se agitó 20 h a temperatura ambiente, a continuación se mezcló con NaOH 0,5M (36 ml) y se agitó 2,5 h a temperatura ambiente. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas fueron lavadas con una disolución de cloruro sódico (40 ml), secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. La mezcla de isómeros (1,4 g) fue separada por cromatografía flash (140 g, 23 x 5,4 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:3 → 1:2) y después con acetato de etilo.

Fracción 1 (diastereoisómero apolar): Rendimiento: 98 mg (7%), sólido blanco; Punto de fusión: 126-130ºC.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,92 (t, 3H, J = 6,8 Hz); 1,20-1,83 (m, 18H); 1,99-2,10 (m, 2H); 2,56 (m, 4H); 2,74 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,89 (dt, 1 H, J = 9,0, 2,5 Hz); 7,11 (dd, 1 H, J = 9,5, 2,5 Hz); 7,29-7,25 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):14,2; 22,5; 23,9; 25,4; 27,0; 27,6 (2); 28,0 (2); 30,5 (2); 33,6; 45,7; 56,4; 59,6; 72,6; 103,2 (d, J = 23 Hz); 107,3 (d, J = 4 Hz); 109,5 (d, J = 26 Hz); 111,3 (d, J = 10 Hz); 127,6 (d, J = 10 Hz); 132,0; 141,6; 157,9 (d, J = 234 Hz).
Fracción 2 (diastereómero polar): Rendimiento: 360 mg (25%), aceite incoloro.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,97 (t, 3H, J = 6,4 Hz); 1,29-1,80 (m, 18H); 2,63-2,68 (m, 4H); 1,99 (t, 2H, J = 11,2 Hz); 2,54-2,63 (m, 4H); 2,74 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,89 (dt, 1 H, J = 9,0, 2,4 Hz); 7,12 (dd, 1 H, J = 9,4, 2,2

Hz); 7,21-7,25 (m, 1 H); 7,63 (s, 1 H).

Ejemplo AA-45:
N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}piperidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) (diastereómero polar)

A una solución caliente del diastereómero polar producido según el ejemplo **AA-44** (fracción 2, 220 mg, 0,55 mmol) en 2-propanol (25 ml) se adicionó una solución de ácido cítrico 0,5 M en 2-propanol (1,38 ml, 0,69 mmol). El precipitado aparecido fue separado por filtración y secado en vacío. Rendimiento: 160 mg (49%), sólido blanco (**AA-45**). Punto de fusión: 236-238ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,98 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,21-2,06 (m, 20H); 2,56 (d, 2H, J = 15,1 Hz); 2,47 (d, 2H, J = 15,1 Hz); 2,65 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,90 (br s, 4H), 3,90 (t, 2H, J = 5,1 Hz, 2H), 6,89 (ddd, 1 H, J = 9,6, 8,9, 2,6 Hz); 7,16 (dd, 1 H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,29-7,35 (m, 1 H); 11,03 (s, 1 H).

Ejemplo AA-46:

N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-n-metilpiperazina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:2) (uno de 2 diastereómeros posibles)

Se mezcló una solución de **E-16** (631 mg, 2,5 mmol) y 5-fluorotriptofol **F-2** (449 mg, 2,5 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml), bajo enfriamiento con hielo, con ácido trifluorometanosulfónico (900 mg, 530 µl, 6 mmol) y se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Como control de la transformación se tomó una muestra (0,5 ml), ésta se lavó con sosa cáustica 0,5N y la fase orgánica se secó con sulfato sódico. Después de completar la transformación, se mezcló la mezcla reactiva con sosa cáustica 0,5N (10 ml) y se agitó 2 h a temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), las fases orgánicas fueron secadas con sulfato sódico y concentradas en vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía flash (200 g, 20 x 5,7 cm) con metanol.
Fracción 1: Rendimiento: 144 mg (14.0%), sólido blanco. Punto de fusión: 74-81ºC.
^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 0,88 (t, 3H, J= 6,7 Hz); 1,14-1,36 (m, 7H); 1,55 (t, 4H, J = 12,2 Hz); 1,68 (t, 2H, J = 12,2 Hz); 2,04 (t, 2H, J = 13,0 Hz); 2,23 (s, 3H); 2,42-2,48 (m, 4H); 2,52-2,57 (m, 3H); 2,62 (t, 2H, J= 5,4 Hz); 3,88 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,86 (dt, 1 H, J = 9,3, 2,6 Hz); 7,12 (dd, 1 H, J= 9,9, 2,5 Hz); 7,37 (dd, 1 H, J= 8,7, 4,6 Hz); 10,57 (s, 1 H).
Se obtuvieron además dos fracciones mezcladas de fracción 2 y 3 (652 y 213 mg, 84%) como un aceite amarillo, que contienen espiroéter y un producto secundario en una proporción de aprox. 9:1. Una solución de la fracción 2 y 3 (796 mg, 1,93 mmol) en etanol hirviente (15 ml) se mezcló con una solución de ácido cítrico (928 mg, 4,8 mmol) en etanol caliente (8 ml). Después de cierto tiempo apareció un precipitado blanco, que fue separado por filtración después de enfriar. Rendimiento: 675 mg (85%), sólido blanco (**AA-46**). Punto de fusión: 213-220ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,90 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,15-1,37 (m, 7H); 1,51-1,63 (m, 4H); 1,71 (t, 2H, J = 12,8 Hz); 1,99 (t, 2H, J = 13,0 Hz); 2,46-2,80 (m, 16H, superpuesto por la señal de DMSO); 3,12 (br s, 4H); 3,89 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,89 (dt, 1 H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,15 (dd, 1 H, J = 9,8, 2,4 Hz); 7,35 (dd, 1 H, J = 8,7, 4,5 Hz); 10,49 (s, 1 H). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6):14,0; 22,1; 23,2; 26,5; 26,7 (2C); 29,7 (2C); 34,1; 42,0; 42,8; 44,2 (2C); 54,3; 55,8; 58,7; 71,5; 72,0; 102,5 (d, J = 24 Hz); 105,8 (d, J = 5 Hz); 108,4 (d, J = 26 Hz); 111,8 (d, J = 11 Hz); 126,9 (d, J = 10 Hz); 132,3; 141,8; 156,8 (d, J = 231 Hz); 171,4 (2C); 176,8.

Ejemplo AA-47:
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1), diastereómero apolar

El ejemplo **AA-47** era el citrato del diastereómero apolar obtenido según el ejemplo **AA-38** (fracción 1). Este citrato precipitó según el método estándar.

Ejemplo AA-48:
6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1), diastereómero apolar

Se preparó el Indol **F-3** (2,17 g, 12,2 mmol) y la cetona **E-2** (2,37 g, 12,2 mmol) en diclorometano abs. (100 ml) bajo argón, se mezclaron bajo enfriamiento con hielo con triflato de TMS (2,37 ml, 14,4 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó 30 min a TA. La preparación se agitó 16 h a TA. Para el procesamiento, se adicionó agua (85 ml) y K_2CO_3 (1,90 g) y se siguió agitando 20 min más a TA. Se separaron las fases. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 40 ml). La fase orgánica fue secada en Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (9:1, 1:1, MeOH). Rendimiento: diastereómero apolar 1,12 g (26%); diastereómero polar 0,911 g (21%). El diastereómero apolar recién obtenido (991 mg, 2,78 mmol) fue disuelto en etanol caliente y mezclado con ácido cítrico (529 mg, 2,78 mmol) disuelto en etanol (5 ml). El precipitado fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 567 mg (38%). Punto de fusión: 240-241ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,92 (3 H, t); 1,29 (4 H, m); 1,46 (2 H, m); 1,75 (4 H, t); 1,85 (2 H, t); 2,10 (2 H, m); 2,54-2,69 (10 H, m); 3,87 (2 H; t); 6,54 (1 H, d); 6,68 (1 H, s); 7,16 (1 H, d); 8,51 (1 H, s, OH); 10,53 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-

d_6): 13,91; 22,20; 23,05; 25,90; 26,29; 29,29; 30,65; 37,20; 44,44; 59,06; 60,52; 71,28; 72,08; 101,80; 104,34; 110,52; 111,58; 127,02; 130,11; 139,56; 150,27; 172,05; 177,47.

Ejemplo AA-49:
6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1), diastereómero polar

El diastereómero polar obtenido según el ejemplo AA-48 (900 mg, 2.52 mmol) fue disuelto en etanol/dioxano caliente (5 ml, 30 ml) (mala solubilidad). A continuación se disolvió ácido cítrico (480 mg, 2.52 mmol) en etanol caliente (5 ml) y se adicionó. La preparación fue enfriada a TA, apareciendo poca precipitación, por lo que se adicionó éter. El precipitado obtenido fue aspirado y secado en vacío. Rendimiento: 874 mg (63%). Punto de fusión: 160-170ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0,97 (3 H, t); 1,43 (4 H, m); 1,65 (2 H, m); 1,92 (9 H, m); 2,51-2,67 (10 H, m); 3,88 (2 H; t); 6,58 (1 H, d); 6,70 (1 H, s); 7,12 (1 H, d); 8,56 (1 H, s, OH); 10,63 (1 H, s). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 14,00; 22,09; 22,68; 24,48; 24,74; 28,32; 30,91; 37,46; 44,27; 59,13; 64,84; 70,64; 71,1608; 101,96; 104,69; 110,80; 111,17; 127,03; 129,96; 138,62; 150,36; 171,21; 176,86.

Ejemplo de referencia AA-50:
6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-ciclopentilmetilespiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (2:1), uno de 2 diastereómeros posibles

Se disolvió la cetona **E-17** (223 mg, 1,0 mmol) y 5-fluorotriptofol (179 mg, 1,0 mmol) en diclorometano abs. (10 ml) y se mezcló bajo argón con ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 1,5 mmol), agitando a TA durante 3 d. Después de adicionar NaOH 1N (10 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml), se agitó otros 10 min, las fases fueron separadas, la fase acuosa extraída dos veces con CH_2Cl_2, las fases acuosas combinadas lavadas con agua, secadas (Na_2SO_4) y concentradas en vacío. El residuo remanente fue purificado por cromatografía flash con $CHCl_3$/MeOH (20:1). Se aislaron 388 mg de un sólido que, según NMR, estaba presente como sal; se disolvió en CH_2Cl_2, se lavó con una disolución 1N de NaOH, se secó en Na_2SO_4 y se concentró en vacío. Rendimiento: 310 mg (81%), se generó sólo 1 diastereómero.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,16 (2 H, m); 1,51-1,84 (14 H, m); 2,05 (2 H, m); 2,45 (5 H, m); 2,74 (6 H, s); 3,90 (2 H, m); 6,87 (1 H, t); 7,17 (1 H, m); 7,26 (1 H, m); 8,44 (1 H, bs); 11,5 (1 H, bs). ¿Sal?

La amina recién obtenida (310 mg, 0,81 mmol) fue disuelta en etanol caliente (10 ml) y mezclada con una solución de ácido cítrico (155 mg, 0.81 mmol) en etanol caliente (5 ml). Después de reposar 2 horas en refrigerador, se aspiró el sólido obtenido y se secó en vacío. Rendimiento: 316 mg (81%), se obtuvo como hemicitrato. Punto de fusión: 222-223ºC.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,11 (2 H, m); 1,48-1,98 (15 H, m); 2,15 (2 H, m); 2,58 (6 H, s); 2,65 (11 H, m); 3,89 (2 H, m); 6,83 (1 H, m); 7,15 (1 H, m); 7,37 (1 H, m); 10, (1 H, bs); 11,01 (1 H, s), hemicitrato. ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 20,1; 24,6; 26,3; 29,2; 34,4; 35,6; 36,9; 44,2; 59,1; 61,6; 71,2; 72,5; 102,5; 105,6;108,2; 112,2; 126,5; 132,3; 141,1; 155,6; 157,9; 172,1; 177,3.

Ejemplo AA-51:
2',3',4',9'-tetrahidro—N,N-dimetil-4-butil-2'-(2-feniletencarbonil)espiro-[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxilato (2:1) diastereómero apolar

Se disolvió cloruro de ácido cinámico (441 mg, 2,65 mmol) bajo argón en tetrahidrofurano abs. (30 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la base libre de la espiroamina apolar producida según el ejemplo AA-9 (300 mg, 0,88 mmol), disuelta en tetrahidrofurano abs. (15 ml), en 20 min. Se obtuvo un gran precipitado. Después de un tiempo de reacción de 1,5 h, se diluyó la mezcla reactiva con agua (10 ml), se mezcló bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica 1N (10 ml) y se agitó después durante 2 h. El tetrahidrofurano se eliminó en vacío. Precipitó así un sólido, el cual fue separado por filtración y lavado con agua (3 x 10 ml). El producto bruto (408 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (500 ml)]. La amida apolar fue obtenida como un sólido incoloro con un rendimiento del 76% (314 mg). La amida apolar recién obtenida (296 mg, 0,63 mmol) fue suspendida en etanol a 80ºC y mezclada con una solución en etanol (3 ml) de ácido cítrico (133 mg, 0,69 mmol). De la solución clara precipitó un sólido durante el enfriamiento a temperatura ambiente. Se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a 5ºC durante 2 h. El sólido incoloro fue separado mediante filtración y lavado con dietil éter (3 x 3 ml). Se obtuvo así el citrato apolar **AA-51** con un rendimiento del 85% (302 mg), como hemicitrato, con punto de fusión de 154-157ºC.
^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-D_6) d ppm: (diastereoisómero apolar) 13,9, 22,2, 23,0, 26,2, 27,5, 29,5, 30,6, 37,3, 42,4, 44,0, 59,0, 71,6, 105,9, 111,3, 117,5, 118,4, 120,6, 123,1, 126,2, 127,8, 128,7, 129,3, 135,1, 135,5, 139,9, 140,2, 169,4, 171,4, 176,6.

Ejemplo AA-52:
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-(2-feniletencarbonil)espiro-[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxilato (1:1), diastereómero polar

Se disolvió cloruro de ácido cinámico (C, 441 mg, 2,65 mmol) bajo argón en tetrahidrofurano abs. (30 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con la base libre de la espiroamina polar producida según el ejemplo AA-9 (300 mg, 0,88 mmol), disuelta en tetrahidrofurano abs. (15 ml), en 20 min. Se obtuvo algo de precipitado. Después de un tiempo de reacción de 1,5 h, se diluyó la mezcla reactiva con agua (10 ml), se mezcló bajo enfriamiento con hielo con sosa cáustica 1N (10 ml) y se agitó 1 h. El tetrahidrofurano se retiró en vacío. Precipitó así un sólido, que fue separado por filtración y lavado con agua (3 x 10 ml). El producto bruto (384 mg) fue separado mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo/metanol 1:4 (750 ml)]. Se obtuvo la amida polar como un sólido color beige con un rendimiento del 43% (177 mg).
^{13}C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$) d ppm: (diastereómero polar): 14,0, 22,4, 23,5, 25,9, 27,3, 31,5, 31,6, 37,8, 43,3, 58,8, 106,7, 111,8, 117,6, 119,3, 121,6, 122,1, 126,6, 127,7, 128,8, 129,6, 135,0, 136,0, 138,8, 141,9, 170,9.

La amida polar recién obtenida (157 mg, 0,334 mmol) fue disuelta en etanol (5 ml) y mezclada con una solución en etanol (2 ml) de ácido cítrico (72 mg, 0,37 mmol).Se agitó 16 h a temperatura ambiente, no observándose precipitación. La mezcla fue concentrada, absorbida en etanol (2 ml) y mezclada lentamente con dietil éter (30 ml). Después de 1,5 h, se separó un sólido incoloro mediante filtración y se lavó con dietil éter (3 x 3 ml). El citrato apolar **AA-52** fue obtenido así con un rendimiento del 73% (161 mg).

Análisis comparativos de solubilidad:

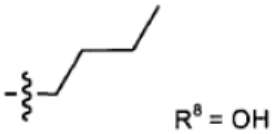
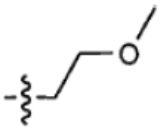
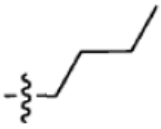
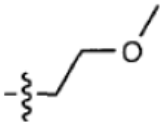
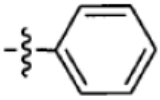
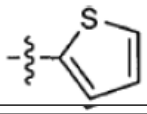
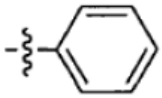
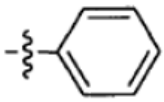
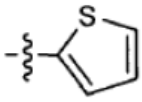
Para determinar la solubilidad de los compuestos se realizó una serie de ensayos por dilución de una solución de 20 mg/ml en DMSO con una solución acuosa de tampón. Durante el paso de los medicamentos por el tracto digestivo, éstos se exponen a diferentes valores de pH. En el estómago se espera encontrar valores de pH de 1–3 y, a continuación al paso por el estómago, en el intestino hay que suponer valores de pH de 6-8. Debido a que la solubilidad puede depender del pH, se usaron tampones acuosos con diferentes valores de pH (pH 1, 100 mM HCl; pH 2, 10 mM HCl; pH 4, 50 mM ácido cítrico, titulado con NaOH 1N; pH 6, 50 mM citrato sódico, titulado con HCl 1N; pH 7, 50 mM Tris·HCl; pH 8, Tris· HCl), que mantenían a temperatura ambiente los valores de pH ajustados en la solución final.

Debido a que el DMSO favorece la formación de soluciones acuosas supersaturadas metaestables conforme aumenta la concentración, las soluciones madre fueron diluidas 1:100 en el tampón acuoso. Las soluciones se agitaron durante al menos 15 horas en envases cerrados. Para ello, se diluyeron 10 μl de solución madre DMSO en 990 μl de tampón acuoso y en envases apropiados (por ejemplo en recipientes Eppendorf), de manera que la concentración era constante en 1% v/v. A continuación se centrifugaron las soluciones y muestras del sobrenadante claro fue trasladado a envases de muestra que contenían dos equivalentes de 50% de acetonitrilo en HCl 0,1N.

Se obtuvieron soluciones de calibración mediante dilución de las soluciones madre de DMSO en metanol (1:100). De estas diluciones se obtuvieron diluciones adicionales en metanol (1:100, 1:200, 1:400 y 1:800). Se analizaron muestras por RP-HPLC y detección UV. Mediante análisis de regresión se derivaron las ecuaciones de calibración lineales, en general con un coeficiente de correlación superior a 0,95. Con la ayuda de las ecuaciones de calibración determinadas por ensayo, se determinaron las concentraciones de los compuestos en las soluciones tampón. Mediante el experimento descrito pudo determinarse las concentraciones máximas en 200 μg/ml de sustancia tampón. No era posible cuantificar solubilidades mayores.

Se demostró la correlación entre la solubilidad y la variación de R^3 con los siguientes compuestos.

R^1, R^2 = CH_3; R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10} = H, R^8 = F, X = O

Ejemplo	R^3	Solubilidad ad
AA-8	 R^8 = OH	200 µg/ml a pH 1-9
AA-23		Aprox. 180 µg/ml a pH 1-7
AA-5		2.9 µg/ml (pH 1); 17.7 µg/ml (pH 2); 5.9 µg/ml (pH 4); 8.7 µg/ml (pH 6); 3.3 µg/ml (pH 7); 0.2 µg/ml (pH 8
AA-2		Aprox. 30 µg/ml a pH 1-7
AA-22	 : R^8 = H	197.6 µg/ml (pH 1); 154.2 µg/ml (pH 2); 154.0 µg/ml (pH 4); 176.7 µg/ml (pH 6); 153.5 µg/ml (pH 7); 46.4 µg/ml (pH 8):2.1 µg/ml (pH 9)
V-1		1.9 µg/ml (pH 2); 0.4 µg/ml (pH 6); 0.8 µg/ml (pH 7); 0.9 µg/ml (pH 8):0.04 µg/ml (pH 9)
V-2		>5 µg/ml
V-3	 : R^1 = H	2.7 µg/ml (pH 1); 2.8 µg/ml (pH 2); 1.7 µg/ml (pH 4); 1.5 µg/ml (pH 6); 0.4 µg/ml (pH 7); 0.4 µg/ml (pH 8); 0.4 µg/ml (pH 9)
V-4	 : R^8 = OH	1.9 µg/ml (pH 1); 6.4 µg/ml (pH 4); 3.8 µg/ml (pH 6); 1.7 µg/ml (pH 7); 5.1 µg/ml (pH 8); 0.5 µg/ml (pH 9)
V-5	 R^8 = OH	1.9 µg/ml (pH 1); 3.1 µg/ml (pH 4); 3.2 µg/l (pH 7); 2.0 µg/ml (pH 8); 0.6 µg/ml (pH 9)

Los compuestos de la invención poseen una afinidad extraordinariamente alta por el receptor de ORL 1 u opioide-µ. La afinidad es de la misma magnitud que con los dos compuestos de comparación, pero poseen una mayor solubilidad.

Entre pH 1 y pH 8 se observa poca dependencia del pH de la solubilidad. Por debajo de pH 8 la solubilidad de los compuestos disminuye.

Estudio de la actividad de los compuestos de la invención

Los datos establecidos en los siguientes ensayos y modelos se resumen en la Tabla 1.

Medida del enlace a ORL1

Los derivados de ciclohexano de fórmula general I fueron analizados en un ensayo de enlace al receptor con ^{3}H-nociceptina/orfanina FQ usando membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo fue llevado a cabo según el método de Ardati y col. (Mol. Pharmacol. 51, 1997, p. 816-824). La concentración de ^{3}H-nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de enlace fueron realizados con 20 μg de proteína de membrana por cada 200 μl de preparación en 50 mM de hepes, pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$ y 1 mM EDTA. El enlace al receptor ORL1 fue determinado empleando 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg) mediante incubación durante una hora a TA y medida posterior en un contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 como valor K_i en nanomol o inhibición en % a c = 1 μM.

Medida del enlace a μ

La afinidad por el receptor opioide-μ humano se determinó en una preparación homogénea de placas de microtitulación. Para ello, se incubaron series de dilución del respectivo derivado de ciclohexano espirocíclico sustituido a ensayar con una preparación de membrana receptora (15-40 μg de proteína por 250 μl de preparación de incubación) de células CHO-K1 que expresan el receptor opioide-μ humano (RB-HOM-preparación de membrana de receptor de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [^{3}H]-naloxona (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas de WGA-SPA (perlas SPA aglutinina de germen de trigo de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), a un volumen total de 250 μl, durante 90 min a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se usó 50 mmol/l Tris-HCl complementado con 0,05% en peso de azida sódica y 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar el enlace no específico se adicionaron además 25 μmol/l de naloxona. Después de concluir el período de incubación de noventa minutos, se centrifugaron las placas de microtitulación durante 20 minutos a 1.000 g y se midió la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, Empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento en porcentaje del ligando radioactivo de su enlace con el receptor opioide-μ humano a una concentración de las sustancias de ensayo de 1 μmol/l, indicándose como inhibición en porcentaje (%inhibición) del enlace específico. Además, a partir del desplazamiento porcentual, con concentraciones diferentes de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calculanon las concentraciones de inhibición IC_{50} que causan un desplazamiento del 50% del ligando radioactivo. Mediante la transformación con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores Ki para las sustancias de ensayo.

Prueba analgésica en el ensayo de retracción de cola Tail-Flick en el ratón

Los ratones fueron colocados en cada caso individualmente en una jaula de ensayo y la base de la cola se expuso a un rayo de calor enfocado desde una lámpara eléctrica (tipo Tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de manera que el tiempo del encendido de la lámpara hasta la retracción repentina de la cola (latencia de dolor) de ratones sin tratar era de 3 a 5 segundos. Antes de administrar la solución conteniendo el compuesto de la invención, o las respectivas soluciones comparativas, los ratones fueron expuestos dos veces a pruebas previas durante cinco minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones.

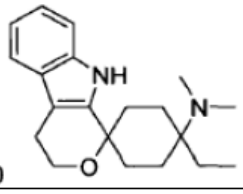
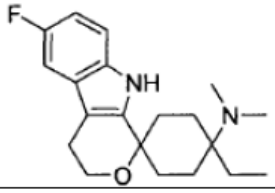
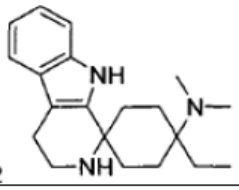
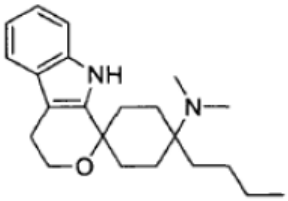
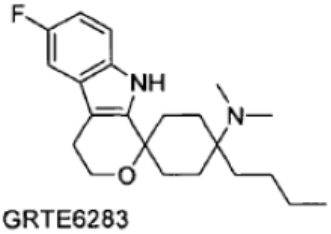
Las soluciones del compuesto de la invención de fórmula general I, así como las soluciones comparativas, se administraron vía intravenosa. La medida del dolor se realizó en cada caso 10, 20, 40 y 60 minutos después de esta administración. La actividad analgésica se determinó como incremento en la latencia de dolor (% del efecto antinociceptivo máximo posible) según la siguiente fórmula:

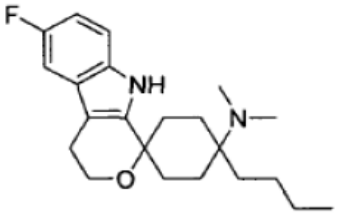
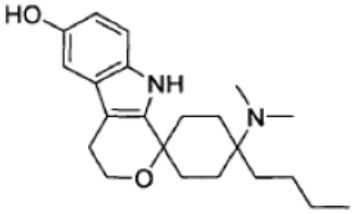
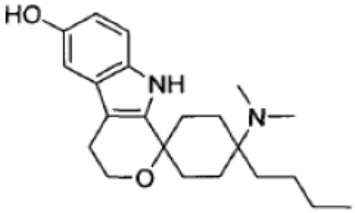
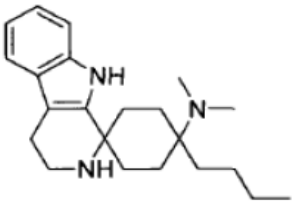
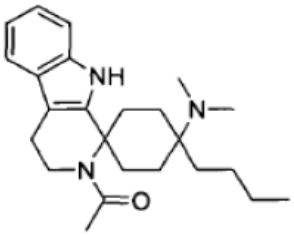
$$[(T_1-T_0)/(T_2-T_0)] \times 100$$

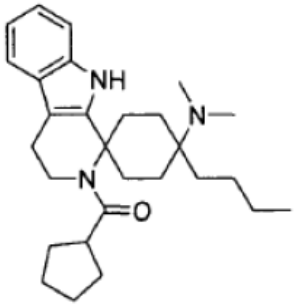
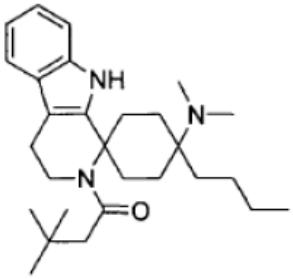
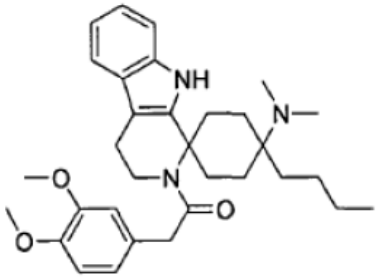
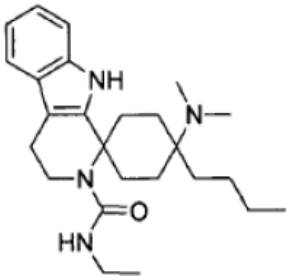
Aquí el tiempo T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración, el tiempo T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la combinación de sustancia activa y el tiempo T_2 es la duración máxima de exposición (12 s).

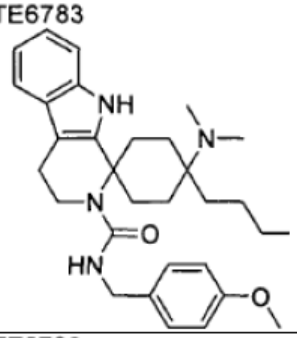
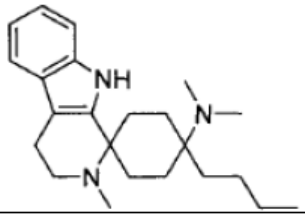
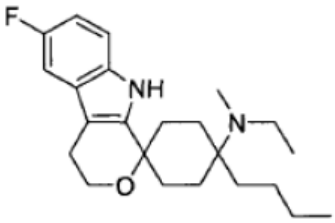
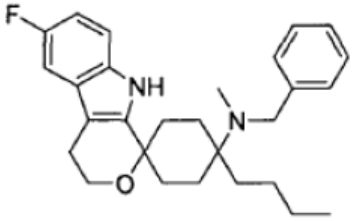
En dos casos se realizó el ensayo de manera análoga en la rata.

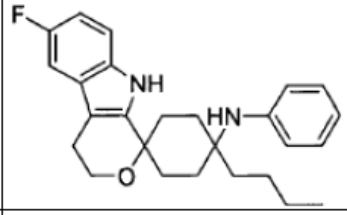
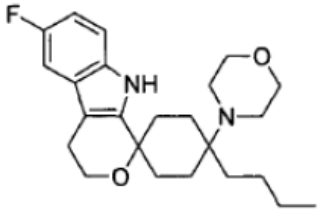
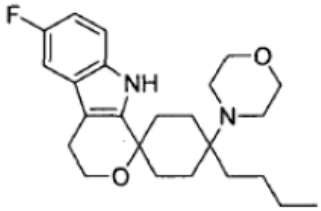
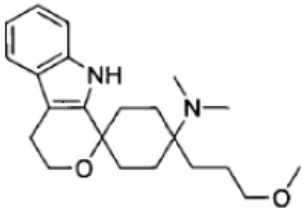
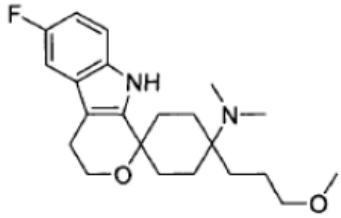
Tabla 1

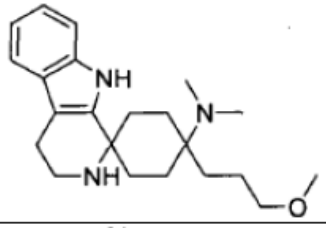
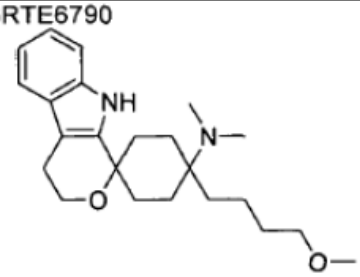
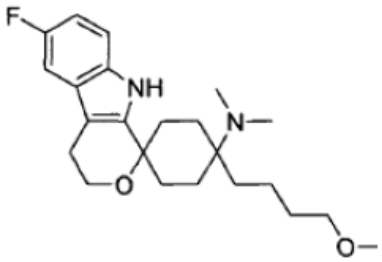
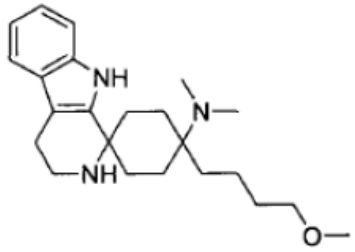
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-1	 GRTE6490	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0031	0.0005	90% (100 μg/kg)
AA-2	GRTE6559 	Diastereómero apolar	0.0120	0.0003	n. d.
AA-3	 GRTE6562	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0012	0.0003	n.d.
AA-4	GRTE6282 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0002	0.0005	75%
AA-5	 GRTE6283	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0016	0.0009	60%

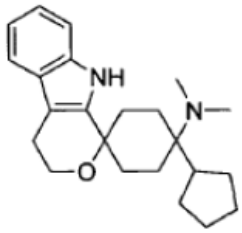
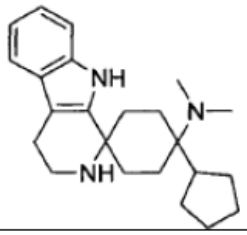
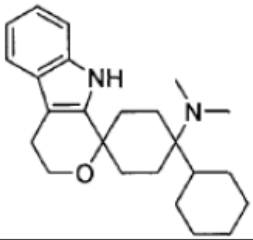
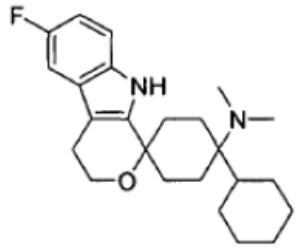
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-6	GRTE6859 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0009	0.0007	rata ED_{50} = 11 μg/kg
AA-7	GRTE7131 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0025	0.0002	n.d.
AA.8	GRTE7235 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.2600	0.0250	rata ED_{50} = 385 μg/kg
AA-9	GRTE6359 	Diastereómero apolar	0.0001	0.0003	n.d.
AA-10	GRTE6762 	Diastereómero apolar	0.0002	0.0003	75%

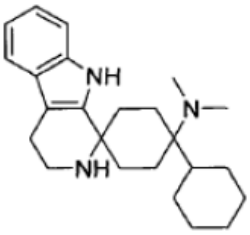
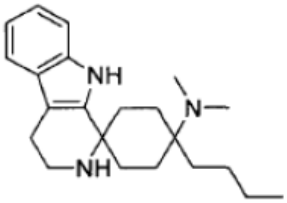
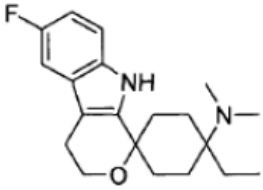
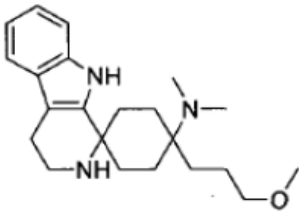
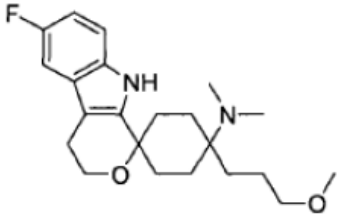
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
A-11	GRTE6874 	Diastereómero apolar	0.0006	0.0012	n.d.
AA-12	GRTE6785 	Diastereómero apolar	0.0015	0.0009	n.d.
AA-13	GRTE6853 	Diastereómero apolar	0.0006	0.0006	n.d.
AA-14	GRTE6675 	Diastereómero apolar	0.0002	0.0003	n.d.

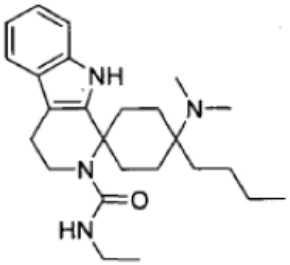
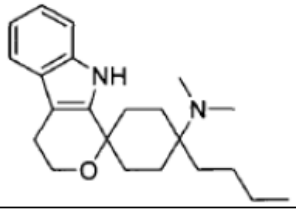
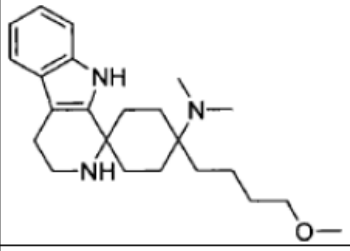
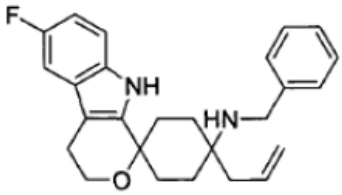
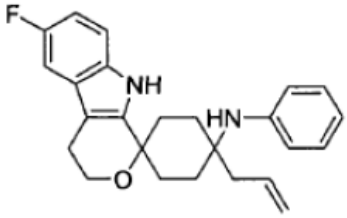
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-15	GRTE6783 	Diastereómero polar	0.0002	0.0004	n.d.
AA-16	GRTE6786 	Diastereómero apolar	0.0002	0.0004	n.d.
AA-17	GRTE7243 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0066	0.0018	n.d.
AA-18	GRTE7175 		-	0.3733	n.d.

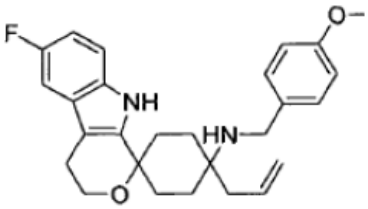
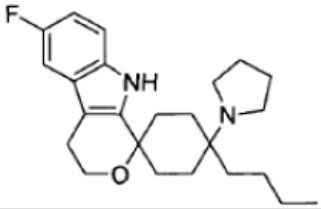
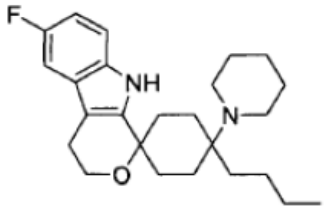
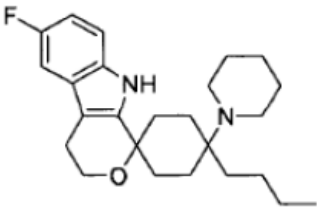
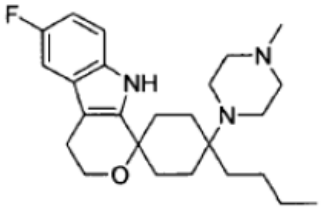
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10μg/kg]
AA-19	GRTE7055 	Uno de 2 diastereómeros posibles	-	1.9400	n.d.
AA-20	GRTE7123 	Diast. apolar	-	36%	n.d.
AA-21	GRTE7172 			36%	n.d.
AA-22	GRTE6697 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0006	0.0002	n.d.
AA-23	GRTE6701 	Diaster. apolar	0.0050	0.0003	100% (46.4 μg/kg

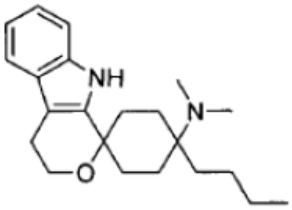
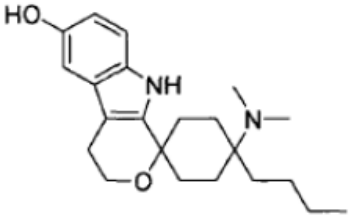
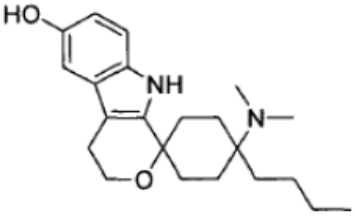
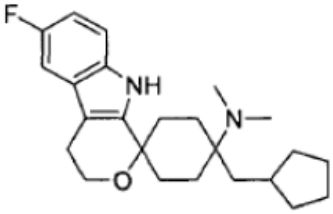
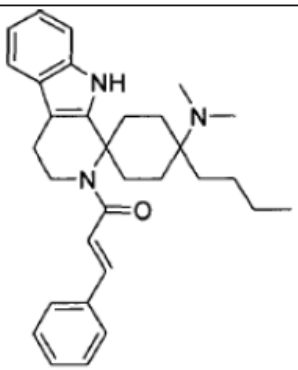
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-24	GRTE6699 	Diastereómero apolar	0.0003	0.0003	n.d.
AA-25	GRTE6790 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0032	0.0002	n.d.
AA-26	GRTE6793 	Diastereómero polar	0.0243	0.0004	n.d.
AA-27	GRTE6791 	Diastereómero apolar	0.0014	0.0004	n.d.

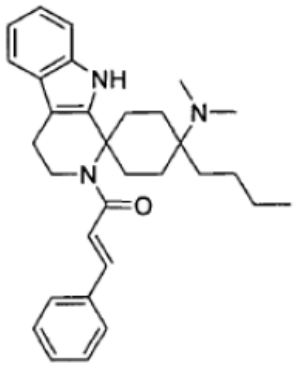
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-28	GRTE6343 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0001	0.0006	90%
AA-29	GRTE6564 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0001	0.0002	n.d.
AA-30	GRTE6362 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0004	0.0007	n.d.
AA-31	GRTE6421 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0012	0.0015	n.d.

Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-32	GRTE6363 	Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0001	0.0002	n.d.
A-33	GRTE6360 	Diastereómero polar	0.2500	0.3400	n.d.
AA-34	GRTE6558 	Diastereómero polar		1.0767	n.d.
AA-35	GRTE6698 	Diastereómero polar		26%	n.d.
AA-36	GRTE6700 	Diastereómero polar	1.7500	0.0633	n.d.

Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-37	GRTE6759 	Diastereómero polar		0.2750	n.d.
AA-38	GRTE6799 	Diastereómero polar	1.2600	0.3650	n.d.
AA-39	GRTE6792 	Diastereómero polar	3.7900	1.0433	n.d.
AA-40	GRTE7053 	Uno de 2 diastereómeros posibles		0.3167	n.d.
AA-41	GRTE7176 			3.8033	n.d.

Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-42	GRTE7236 	Uno de 2 diastereómeros posibles		53%	n.d.
AA-43	GRTE7336 	Uno de 2 diastereómeros posibles	47%	94%	n.d.
AA-44	GRTE7337 	Diaster. apolar		42%	n.d.
AA-45	GRTE7338 	Diaster. polar		44%	n.d.
AA-46	GRTE7342 	Uno de 2 diastereómeros posibles		34%	n.d.

Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-47		Diastereómero apolar	0.0003	0.0006	n.d.
AA-48		Diastereómero apolar	98%	0.0005	n.d.
AA-49		Diastereómero polar	27%	1.3000	n.d.
AA-50		Uno de 2 diastereómeros posibles	0.0052	0.0027	n.d.
AA-51		Diastereómero apolar	0.0043	0.0030	n.d.

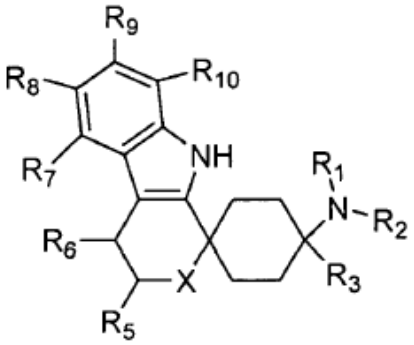
Ejemplo	Estructura sin sal forma de sal véase descripción de ejemplo	diastereómero	Ki (ORL1) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Ki (μ) medio [μM] fijo o % de inhibición [1 μM]	Retracción de cola ratón i. v. % de inhibición [10 μg/kg]
AA-52		Diastereómero polar	0.6600	0.1200	n.d.

Solución parenteral de un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención

38 g de un derivado de ciclohexano espirocíclico de la invención, aquí el ejemplo 3, son disueltos 1 l de agua inyectable a temperatura ambiente y ajustados a continuación a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa inyectable libre de agua.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de ciclohexano espirocíclicos de fórmula general I,



I

donde

R^1 y R^2 representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ o $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, donde R^{11} representa H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteteroarilo unidos mediante un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

R^3 representa alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

R^5 representa =O; H; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13}, cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido mediante un alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;

R^6 representa H; F, Cl, NO_2, CF_3, OR^{13}, SR^{13}, SO_2R^{13}, SO_2OR^{13}, CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3});

o R^5 y R^6 significan juntos $(CH_2)_n$ con n = 2, 3, 4, 5 ó 6, pudiendo haberse reemplazado átomos de hidrógeno individuales por F, Cl, Br, I, NO_2, CF_3, OR^{13}, CN o alquilo(C_{1-5});

R^7, R^8, R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H; F, Cl, Br, I, NO_2, CF_3, OR^{13}, SR^{13}, SO_2R^{13}, SO_2OR^{13}, $NHC(=O)NR^{14}R^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-8}), mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3}); siendo R^{13} en cada caso H, alquilo(C_{1-5}) en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido unido mediante un alquilo(C_{1-3});

R^{14} y R^{15} representan, independientemente uno de otro, H; alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo o cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo enlazados mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso no sustituido o mono o polisustituido;

o R^{14} y R^{15} forman juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, siendo R^{16} H; alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido;

X representa O, S, SO, SO_2 o NR^{17}; siendo R^{17} H; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR^{12} o SO_2R^{12}, siendo R^{12} H, alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido, cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido, o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido mediante un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso no sustituido o mono o polisustituido, OR^{13}; $NR^{14}R^{15}$;

donde “alquilo sustituido” o “cicloalquilo sustituido” se refiere a un alquilo o cicloalquilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$, y

“arilo sustituido” o “heteroarilo sustituido” se refiere a un arilo o heteroarilo sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$,

en forma de racemato, de enantiómeros, diastereómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles,

con excepción del compuesto 2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butilespiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina.

2. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 representan, independiente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}), lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; o fenilo o bencilo no sustituido o mono o polisustituido, o representan juntos un anillo y significan $(CH_2)_{3-6}$.

3. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicacióm 1, caracterizados porque R^3 representa etilo, n-propilo, 2-propilo, alilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o n-hexilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido con OH, OCH_3 u OC_2H_5.

4. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicacióm 1, caracterizados porque R^5 representa H, CH_3, COOH, $COOCH_3$, CH_2O-fenilo, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$, o CH_2OH.

5. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^6 representa H; metilo, etilo, CF_3, bencilo o fenilo, pudiendo estar sustituido el grupo bencilo o fenilo con F, Cl, Br, I, CN, CH_3, C_2H_5, NH_2, NO_2, SH, CF_3, OH, OCH_3, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$.

6. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^7, R^8, R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, alquilo(C_{1-5}), lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OCH_3, NH_2, COOH, $COOCH_3$, $NHCH_3$, tienilo, pirimidinilo, piridilo, $N(CH_3)_2$ o NO_2.

7. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque X representa O.

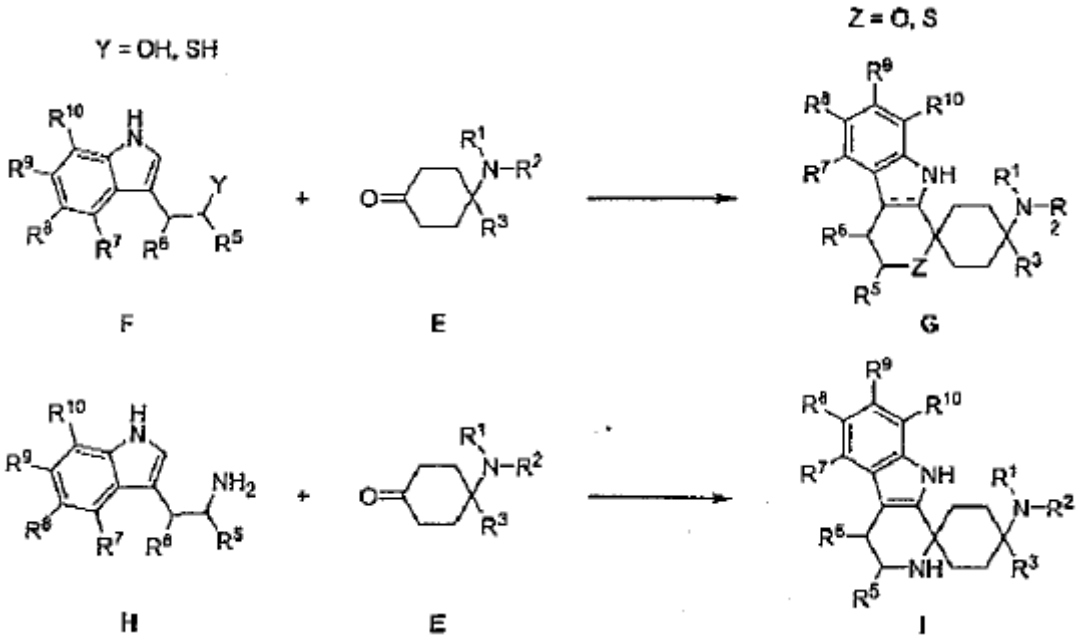
8. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque X representa NR^{17}.

9. Derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, del grupo:
4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2’,3’,4’,9’-tetrahidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1’(1’H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6’-fluor-4’,9’-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1’(3’H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2,2,2-trifluoroacetato
6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclo-hexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-metilcarbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-ciclopentil-carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-2,2-dimetilpropano-carbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-(3,4-dimetoxi-bencilcarbonil)-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotri-carboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-etilaminocarbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-4-metoxibencilaminocarbonil-espiro-[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-metil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-etil-N-metil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-bencil-N-metil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-fenil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina
4-butil-6'-fluor-4-(N-morfolino)-1',3',4',9'-tetrahidro-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]
4-butil-6'-fluor-4-(N-morfolino)-1',3',4',9'-tetrahidro-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4-b]indol]
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclo-hexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclo-hexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclo-hexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclo-hexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-etil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-metoxipropil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-etilaminocarbonil-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-(4-metoxibutil)-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-bencil-4-alil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-fenil-4-alil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina
6'-fluor-4',9'-dihidro-N-(4-metoxibencil)-4-alil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina
N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-pirrolidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-piperidina
N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-piperidina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
N-{6'-fluor-4',9'-dihidro-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-il}-n-metilpiperazina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato

6'-hidroxi-4',9'-dihidro-N,N-dimetil-4-butil-espiro[ciclohexan-1,1'(3'H)-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato
2',3',4',9'-tetrahidro—N,N-dimetil-4-butil-2'-(2-feniletencarbonil)-espiro[ciclohexan-1,1'(1'H)-pirido[3,4-b]indol]-4-amina, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato,
opcionalmente también en foma de mezcla.

10. Método para la producción de ñps derivados de ciclohexano espirocíclicos según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque un educto de fórmula general E



se transforma, por adición de ácido o de sus trimetilsilil ésteres, por ejemplo trimetilsilil éster de ácido trifluorometansulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, en un disolvente apropiado, por ejemplo dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dietil éter o nitrometano, con un educto de fórmula general F o H, donde los grupos R^1 a R^3 y R^5 a R^{10} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

11. Método para la producción de derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, donde X es NR^{17} y R^{17} es COR^{12} o SO_2R^{12}, caracterizado porque un derivado de ciclohexano espirocíclico donde X es NH se transforma, por adición de una base, por ejemplo trietilamina, con un anhídrido o con un cloruro de ácido, preferentemente bajo irradiación con microondas.

12. Método para la producción de derivados de ciclohexano espirocíclicos según la reivindicación 1, donde X es SO o SO_2, caracterizado porque un derivado de ciclohexano espirocíclico donde X significa S, es oxidado con un agente de oxidación, por ejemplo H_2O_2.

13. Medicamento que contiene al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico según una de las reivindicaciones 1 a 9, así como, opcionalmente, aditivos y/o coadyuvantes apropiados y/u opcionalmente otros principios activos.

14. Derivado de ciclohexano espirocíclico según una de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico, para el tratamiento de estados de angustia, de estrés y síndromes relacionados con estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas en general, disfunciones del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de privación, abuso y/o dependencia de alcohol y/o de drogas y/o de fármacos, disfunción sexual, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinito, prurito, migraña, disfunciones auditivas, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta alimenticia, anorexia, obesidad, disfunciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la coadministración en un tratamiento con analgésicos opioides o con anestésicos, para la diuresis y antinatriuresis, ansiolisis, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la emisión de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ella, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de dependencia a los opioides.