

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 114**

51 Int. Cl.:

C07D 491/14 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2007 E 07786123 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2041142**

54 Título: **Derivados azaindol espirocíclicos**

30 Prioridad:

18.07.2006 DE 102006033114

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

13.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZEMOLKA, SASKIA;
SCHUNK, STEFAN;
BERGRATH, ELLEN;
KÖGEL, BABETTE-YVONNE;
ENGLBERGER, WERNER;
LINZ, KLAUS y
SCHICK, HANS**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 434 114 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 azaindol espirocíclicos.

La presente invención se refiere a derivados azaindol espirocíclicos sustituidos, a métodos para su producción, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de los derivados azaindol espirocíclicos sustituidos para la producción de medicamentos.

El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad a nivel mundial de terapias analgésicas efectivas. La urgente demanda de acción orientada a tratamientos de estados de dolor crónicos y no crónicos satisfactorios para el paciente y orientados a los resultados, entendiéndose con ello un tratamiento del dolor exitoso y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada y del estudio de los fundamentos de la nocicepción.

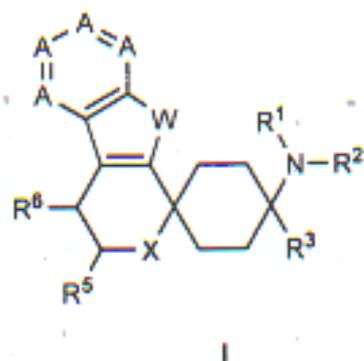
Los opioides μ clásicos, como la morfina, son muy efectivos en la terapia de dolores fuertes a muy fuertes y de gran importancia en la terapia del dolor. Sin embargo, ventajosamente es posible que además de sobre el receptor opioide μ se influya también en otros receptores opioides, en particular en el receptor ORL-1, ya que los opioides μ puros también tienen efectos secundarios no deseables, como estreñimiento y disnea, pero también pueden provocar dependencia. También los receptores opioide δ , κ y ORL-1 participan en eventos de dolor (Opioids: Introduction, página 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

El receptor ORL-1 participa además en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Entre estos se encuentran el aprendizaje y la memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, página 577-581), la capacidad auditiva (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, página 1858-1864), así como numerosos procesos adicionales. En un artículo sinóptico de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) se muestra una sinopsis sobre las indicaciones o procesos biológicos en los que el receptor ORL-1 desempeña un papel o muy probablemente podría desempeñar un papel. Se mencionan, entre otros, analgesia, estimulación y regulación de la ingesta de alimentos, influencia sobre agonistas μ como la morfina, tratamiento de síntomas de desintoxicación, reducción del potencial de adicción a opioides, ansiedad, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y con ello enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, una erección, diuresis, antinatriuresis, metabolismo de electrolitos, presión arterial, enfermedades de acumulación de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes de las vías respiratorias, reflejo de micción (incontinencia urinaria). Se discute además el uso de agonistas y antagonistas como anoréticos, analgésicos (también en coadministración con opioides) o nootrópicos.

Del estado de la técnica (WO 04043967) se conocen compuestos de estructura similar que tienen una elevada afinidad por el receptor ORL-1 y el receptor opioide μ . Sin embargo, en estos compuestos el heterociclo aromático es un anillo indol donde ningún átomo de carbono puede estar sustituido con un átomo de nitrógeno.

El objetivo de la presente invención es proporcionar otros medicamentos que actúen sobre el sistema receptor opioide y que, por ello, sean adecuados para medicamentos, en particular para el tratamiento de las diversas enfermedades relacionadas con este sistema y para el uso en las indicaciones relacionadas con este.

Así, son objeto de la invención los derivados azaindol espirocíclicos sustituidos de fórmula general I



donde

ES 2 434 114 T3

- A representa N ó CR^{7-10} , donde A representa N al menos una vez y como máximo dos veces,
W representa NR^4
X representa NR^{17} , O ó S
5 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 mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;
10 o los grupos R^1 y R^2 representan juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ó $(CH_2)_{3-6}$, donde que R^{11} es 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 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 a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)alquilo(C_{1-5}), en cada caso sustituido o no sustituido;
- 15 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 mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso no sustituido o mono o polisustituido;
- 20 R^4 representa H; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; COR^{12} , SO_2R^{12} ;
25 donde R^{12} es 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 a través de un alquilo(C_{1-3}), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; OR^{13} , $NR^{14}R^{15}$;
- 30 R^5 representa =O; H; $COOR^{13}$, $CONR^{13}$, OR^{13} ; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;
- 35 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, no sustituido o mono o polisustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;
- o R^5 y R^6 significan juntos $(CH_2)_n$, con $n = 2, 3, 4, 5$ ó 6 , donde opcionalmente algunos átomos de hidrógeno individuales también pueden sustituirse por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , CN ó alquilo(C_{1-5});
- 40 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} , CN, $COOR^{13}$, $NR^{14}R^{15}$; alquilo(C_{1-5}), cicloalquilo(C_{3-8}), no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;
45 donde R^{13} significa H; alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;
- 50 R^{14} y R^{15} significan, independientemente uno de otro, H; alquilo(C_{1-5}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}), no sustituido o mono o polisustituido;
- 55 o R^{14} y R^{15} juntos constituyen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ ó $(CH_2)_{3-6}$, donde R^{16} significa H; alquilo(C_{1-5}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;
- R^{17} representa H; alquilo(C_{1-8}), saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR^{12} o SO_2R^{12} ,

en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos según la invención muestran un buen enlace al receptor opioide μ y al receptor ORL-1.

En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo(C₁₋₈)", "alquilo(C₁₋₃)" y "alquilo(C₁₋₅)" comprenden grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados que pueden ser lineales o ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, de 1 a 8, 1 a 3 o 1 a 5 átomos de C respectivamente, esto es alcanilos(C₁₋₈), alqueniilos(C₂₋₈) y alquiniilos(C₂₋₈), o bien alcanilos(C₁₋₃), alqueniilos(C₂₋₃) y alquiniilos(C₂₋₃), o bien alcanilos(C₁₋₅), alqueniilos(C₂₋₅) y alquiniilos(C₂₋₅). En este sentido, los alqueniilos comprenden al menos un doble enlace C-C y los alquiniilos al menos un triple enlace C-C. Ventajosamente el alquilo se selecciona del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C \equiv CH, -CH \equiv CH-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo y octinilo. Son especialmente preferentes metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo.

En el sentido de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C₃₋₈)" se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo ser los hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos), no sustituidos o mono o polisustituidos. Con respecto a cicloalquilo, el concepto también incluye cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo S, N u O. Ventajosamente el cicloalquilo(C₃₋₈) se selecciona de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinilo y pirrolidino. Son particularmente preferentes ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos, entre otros fenilos y naftilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos, de manera que el arilo constituye un sistema cíclico aromático de 20 átomos de C como máximo. Cada uno de estos grupos arilo(C₆₋₂₀) puede estar no sustituido o mono o polisustituido, pudiendo los sustituyentes arilo ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición del arilo. Convenientemente, el arilo se selecciona del grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, en cada caso no sustituidos o mono o polisustituidos. Es particularmente preferente el grupo fenilo.

La expresión "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1, opcionalmente también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo ser los heteroátomos iguales o diferentes, y el heterociclo puede estar no sustituido o mono o polisustituido; en el caso de estar sustituido en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición posible del heteroarilo. El heterociclo también puede ser parte de un sistema bicíclico o policíclico con hasta 20 miembros de anillo en total. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolano, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazolinilo, fenotiazinilo, triazolilo u oxadiazolilo, donde el enlace a los compuestos de estructura general I puede tener lugar a través de cualquier miembro del anillo y posible del grupo heteroarilo. Son preferentes piridilo, furilo, tienilo, indolilo, benzotienilo, pirrolilo, triazolilo e isoxazolilo, en particular piridilo, tienilo, benzotienilo y triazolilo.

Para los efectos de la presente invención, la expresión "arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃)" significa que el alquilo(C₁₋₃) y el arilo o el heteroarilo tienen los significados antes definidos y que el arilo o el heteroarilo se enlaza al compuesto de estructura general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₃). Los grupos bencilo y fenetilo son particularmente preferentes en el sentido de esta invención.

En el sentido de esta invención, con relación a "alquilo" o "cicloalquilo", por el concepto "sustituido" se entiende la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₅)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, OCF₃, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆)-OH, =O, alquilo(C₁₋₆), bencilo, O-bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), entendiéndose por grupos polisustituidos aquellos que están polisustituidos, por ejemplo dos o tres veces, ya sea en átomos diferentes o en átomos iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C como en el caso de CF₃ o CH₂CF₃ o en sitios diferentes como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La polisustitución se puede efectuar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Para los efectos de la presente invención, "mono o polisustituido" con relación al alquilo preferiblemente significa la sustitución con COOCH₃, OCH₃, OH, COOC₂H₅, F o Cl.

En el sentido de esta invención, con respecto a "arilo" y "heteroarilo" se entiende por "mono o polisustituido" la sustitución sencilla o múltiple, por ejemplo la sustitución doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema cíclico con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂,

N(alquilo(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆),



- 5 CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, alquilo(C₁₋₆), en uno u opcionalmente varios átomos diferentes (siendo posible que opcionalmente un sustituyente esté a su vez sustituido). La sustitución múltiple se lleva a cabo con el mismo o con diferentes sustituyentes. Para "arilo" y "heteroarilo" son sustituyentes preferentes -F, -Cl, -CF₃, -O-CH₃, OH, metilo, etilo, n-propilo, nitro, terc-butilo,



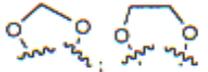
y -CN. Son particularmente preferentes -F y -Cl.

- 10 En el sentido de esta invención, por el concepto de sales formadas con un ácido fisiológicamente compatible se entienden sales del respectivo principio activo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son compatibles fisiológicamente, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Son preferentes el clorhidrato, citrato, hemicitrato y metanosulfonato, en particular metanosulfonato. Ejemplos de los ácidos fisiológicamente aceptables son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, málico, maleico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometil-sebácico, 5-oxoprolina, ácido
- 15 hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Son preferentes los ácidos cítrico, metanosulfónico y clorhídrico, en particular el ácido metanosulfónico.

Por el concepto (CH₂)₃₋₆ y (CH₂)₄₋₅ se entienden -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

- 20 Son preferentes los compuestos de fórmula general I, donde los grupos A, W, X y R¹⁻¹⁷ tienen el significado indicado anteriormente, donde los grupos alquilo(C₁₋₈), alquilo(C₁₋₅), alquilo(C₁₋₃) y alquilen(C₂₋₃) y cicloalquilo(C₃₋₈) están en cada caso mono o polisustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H,
- 25 CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, alquilo(C₁₋₆),

los grupos arilo o heteroarilo antes mencionados están en cada caso mono o polisustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, alquilo(C₁₋₆),



o fenoxi,

- 30 en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

- Los siguientes grupos o sustituyentes que a continuación se describen como preferentes se pueden combinar en los compuestos de la invención con el significado más amplio de los otros grupos, pero también con significados preferentes de los otros grupos o sustituyentes.
- 35

En una forma de realización preferente de los derivados azaindol espirocíclicos según la invención:

- R¹ y R², independientemente uno de otro, representan H; alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido; ó los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan CH₂-CH₂-OCH₂-CH₂, CH₂-CH₂-NR¹¹-CH₂-CH₂ ó (CH₂)₃₋₆, siendo R¹¹ H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado,
- 40 mono o polisustituido.

Son particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R¹ y R², independientemente uno de otro, representan CH₃ ó H, donde R¹ y R² no significan simultáneamente H, ó R¹ y R² representan (CH₂)₃.

Son muy particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R¹ y R² representan CH₃.

Son además preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde:

- 5 R^3 representa etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo ó pirazinilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; cicloalquilo- C_5 - ó C_6 , fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo, triazolilo o pirazinilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}) saturado no ramificado, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido;

en particular

- 10 R^3 significa propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, triazolilo o benzotiofenilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}) saturado no ramificado, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido.

- 15 Son particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^3 representa propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, fenetilo, tiofenilo, piridilo, triazolilo, benzotiofenilo o bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, en particular propilo, 3-metoxipropilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, benzo[1,3]-dioxolilo, tienilo, benzotiofenilo, 4-clorobencilo, bencilo, 3-clorobencilo, 4-metilbencilo, 2-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 1-metil-1,2,4-triazolilo o fenetilo.

- 20 Son muy particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^3 significa butilo, etilo, 3-metoxipropilo, benzotiofenilo, fenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, benzo[1,3]-dioxolilo, bencilo, 1-metil-1,2,4-triazolilo, tienilo o fenetilo.

R^4 preferiblemente representa H.

Son también preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^5 representa H, alquilo(C_{1-5}) lineal o ramificado no sustituido o mono o polisustituido, o $COOR^{13}$.

- 25 Son particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^5 representa CH_3 , CH_2OH , $COOH$ ó $COOCH_3$.

Son muy particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^5 significa H.

Son también preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^6 representa H, alquilo(C_{1-5}), arilo o arilo unido a través de un grupo alquilo(C_{1-3}).

- 30 Son particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^6 representa H, CH_3 , fenilo o bencilo.

Son muy particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^6 representa H.

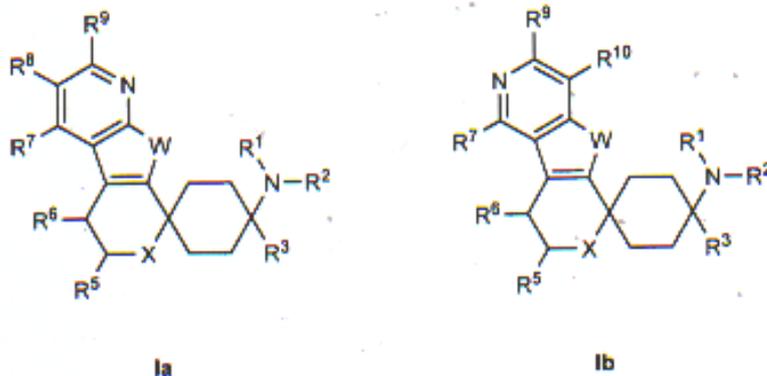
- 35 Son también preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, metilo, etilo, propilo, butilo, piridilo, O-bencilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$ o NO_2 .

Son particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H, F, OH, CH_3 , Cl, OCH_3 , Br o NO_2 .

Son muy particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H.

- 40 También son preferentes los derivados azaindol espirocíclicos sustituidos de fórmula general I donde A significa una vez N y los grupos A restantes adoptan el significado CR^{7-9} o CR^{8-10} o CR^7 y CR^{9-10} o CR^{7-8} y CR^{10} .

Son particularmente preferentes los compuestos de fórmulas generales Ia y Ib:



donde X, W y los grupos R^1 - R^{10} pueden adoptar los significados descritos en su definición más amplia así como aquellos de las definiciones preferentes.

Son muy particularmente preferentes los derivados azaindol espirocíclicos del grupo:

- 5 (1) 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]
- (2) metansulfonato de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (3) 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]
- 10 (4) metansulfonato de 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (5) 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro-[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]
- (6) citrato (4:3) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 15 (7) citrato (1:1) de 4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (8) citrato (4:3) de 4-(metilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (9) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 20 (10) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(benzotiofen-2-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (12) citrato (4:3) de 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 25 (13) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(3-metilfenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (14) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (15) citrato (1:1)4-(dimetilamino)-4-fenilet-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluoro-metil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 30 (17) citrato (2:3) de 4-(dimetilamino)-4-etil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (18) citrato (2:3) de 4-(dimetilamino)-4-fenilet-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 35 (19) citrato (1:1) de 4-bencil-4-morfolin-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (20) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (21) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 40 (22) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (23) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)];
- 45 (24) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)];
- (25) citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (26) citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];

- (27) citrato (1:1) de 4-bencil-4-morfolin-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (28) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 5 (29) citrato (1:1) de 4-(acetidin-1-il)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (30) citrato (2:1) de 4-butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- (31) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 10 (32) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)];
- (33) citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
- 15 (34) citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];

en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente aceptables.

- 20 Las sustancias según la invención actúan sobre el receptor opioide μ pertinente, por ejemplo en relación a diversas enfermedades, de manera que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por tanto, son otro objeto de la invención los medicamentos que incluyen al menos un derivado azaindol espirocíclico según la invención, así como opcionalmente aditivos y/o coadyuvantes adecuados y/u opcionalmente otros principios activos.

- 25 Los medicamentos según la invención contienen, además de al menos un derivado azaindol espirocíclico según la invención, opcionalmente aditivos y/o coadyuvantes adecuados, así como vehículos, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar en forma líquida, como soluciones inyectables, gotas o jugos, en formas semisólidas como granulados, comprimidos, aglomerados, emplastos, cápsulas, parches/parches aplicados por pulverización o aerosoles. La selección de los coadyuvantes así como de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la aplicación del medicamento, ya
- 30 sea oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, nasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, para la aplicación parenteral, tópica e inhalada las soluciones, suspensiones, preparaciones secas de fácil reconstitución como los esprays. Los derivados azaindol espirocíclicos según la invención en un depósito,
- 35 en forma disuelta o en un emplaste, opcionalmente con agentes promotores de la penetración en la piel, son preparaciones adecuadas de aplicación percutánea. Las formas de preparación de uso oral o percutáneo pueden liberar en forma retardada los derivados azaindol espirocíclicos según la invención. Los derivados azaindol espirocíclicos según la invención también se pueden usar en formas de depósito duraderos parenterales, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio es posible añadir a los
- 40 medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por el experto.

La cantidad de principio activo a ser administrada al paciente varía en función de su peso, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,0005 a 50 mg/kg, preferiblemente 0,01 a 5 mg/kg, de al menos un derivado azaindol espirocíclico según la invención.

- 45 Para todas las formas anteriores de los medicamentos según la invención, se prefiere particularmente que, además de al menos un derivado azaindol espirocíclico, el medicamento incluya otro principio activo adicional, en particular un opioide, preferiblemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferiblemente hexobarbital o halotano.

- 50 En una forma preferente del medicamento, el derivado azaindol espirocíclico según la invención que contiene está presente como diastereoisómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o molar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Se han identificado los receptores ORL-1 y el receptor opioide μ en particular en procesos de dolor. Así, los derivados azaindol espirocíclicos según la invención son adecuados para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

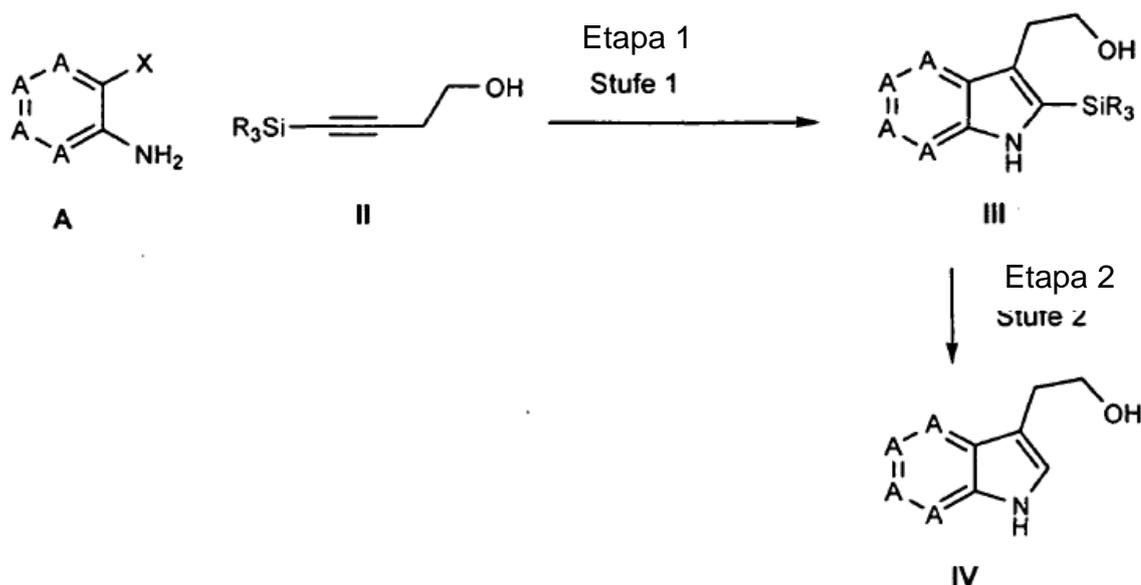
- 55 Por tanto, otro objeto de la invención es el uso de un derivado azaindol espirocíclico según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención es el uso de un derivado azaindol espirocíclico según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), sucesos inflamatorios, abuso y/o dependencia del alcohol y/o de drogas y/o de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta de alimentos, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria y como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico y para ser coadministrado en el caso de un tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, la ansiolisis, para la modulación de la actividad motora, para la modulación neurotransmisora y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de síntomas de desintoxicación y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.

En uno de los usos anteriores, en este aspecto puede ser preferente que el derivado azaindol espirocíclico utilizado esté presente como diastereoisómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o equimolar de diaestereómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención es un método para tratar, en particular en relación con una de las indicaciones antes citadas, a un mamífero no humano o a un ser humano que requiere de un tratamiento contra el dolor, en particular contra dolores crónicos, mediante la administración de una dosis terapéutica efectiva de un derivado azaindol espirocíclico según la invención o de un medicamento según la invención.

Otro objeto de la invención es un método para producir los derivados azaindol espirocíclicos según la invención tal como se expone en la descripción y ejemplos siguientes.

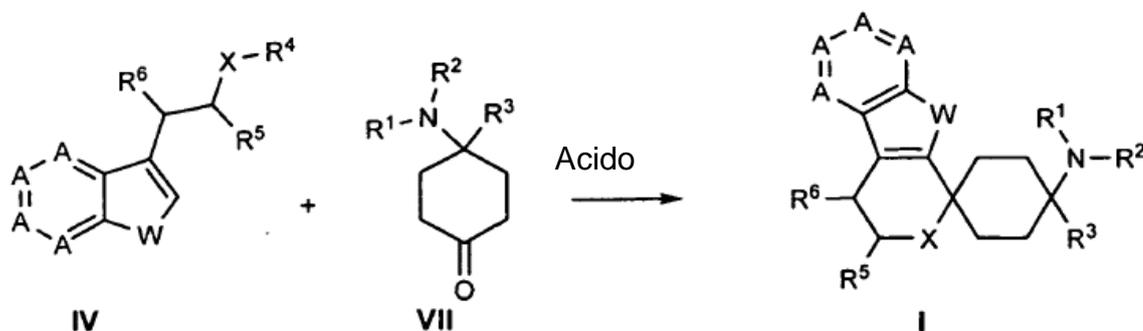


En la etapa 1, los compuestos de fórmula general A antes mostrada donde X es un grupo halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma particularmente preferente yodo, bromo o trifluorometanosulfonato, se hacen reaccionar en el sentido de una síntesis indólica de acuerdo con Larock con los alquinos de fórmula general II, en un medio de reacción que preferiblemente se selecciona del grupo consistente en metanol, acetato de etilo, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dietil éter, agua y mezclas correspondientes, en particular seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, acetato de etilo, tetrahidrofurano, agua y mezclas correspondientes, preferiblemente con la adición de al menos un catalizador de paladio, que preferiblemente se selecciona del grupo que incluye dicloruro de paladio(II) [PdCl₂], acetato de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂(OAc)₂], cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [PdCl₂(PPh₃)₂], acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂; Ac = acetato], cloruro de bis(acetonitril)-paladio(II) [CH₃CN)₂PdCl₂], cloruro de bis(benzonitril)paladio(II) [(PhCN)₂PdCl₂] y tetraquis(trifenilfosfin)-paladio [(PPh₃)₄Pd], en particular se selecciona del grupo que incluye [Pd(PPh₃)₂(OAc)₂], [(PPh₃)₄Pd], [PdCl₂(PPh₃)₂], opcionalmente en presencia de al menos una fosfina, preferiblemente una fosfina seleccionada del grupo consistente en trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, trifenilarsina y tri(orto-toluil)-fosfina, en particular en presencia de trifenilfosfina, opcionalmente con la adición de al menos una sal inorgánica, preferiblemente con la adición de cloruro de litio o cloruro de tetrabutilamonio, opcionalmente con la adición de al menos una base inorgánica, que preferiblemente se selecciona del grupo consistente en carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de cesio, y/o con la adición de al menos una base orgánica

seleccionada del grupo consistente en trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y [1,4]-diazadicyclo-[2,2,2]octano, preferentemente a una temperatura de -70°C a 300°C, en particular de -70°C a 150°C, para obtener los compuestos de fórmula general III.

5 Los compuestos de fórmula general A son comerciales o se conocen de la literatura. A modo de ejemplo se describen en una parte ilustrativa las síntesis de compuestos de fórmula general A.

En la etapa 2, los compuestos de fórmula general III se hacen reaccionar en un medio de reacción, que preferiblemente se selecciona del grupo consistente en metanol, acetato de etilo, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dietil éter, agua y mezclas correspondientes, en particular del grupo
10 consistente en acetonitrilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetato de etilo, piridina, agua y mezclas correspondientes, en presencia de un fluoruro seleccionado del grupo consistente en fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido fluorhídrico (HF, HF-piridina), fluoruro de potasio y/o de sodio, fluoruro de cesio, o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico, preferiblemente HCl, ácido acético, ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro, preferentemente a una temperatura de -70°C a 300°C, en particular de -70°C a 150°C,
15 para obtener los compuestos de fórmula general IV.



Para la producción de los compuestos espirocíclicos de fórmula general VIII, se hacen reaccionar las cetonas de fórmula general VII con los heteroaromas de fórmula general IV, con adición de al menos un ácido orgánico o de sus trimetilsilil ésteres, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en trimetilsilil éster de ácido trifluorometansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, o de un ácido inorgánico seleccionado del grupo consistente en trifluoruro de boro, cloruro de indio(III), tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio(III), o con la adición de al menos una sal de un metal de transición, preferiblemente con la adición de al menos un triflato de metal de transición (trifluorometansulfonato de metal de transición), en particular con la adición de al menos un trifluorometansulfonato de metal de transición seleccionado del grupo que incluye trifluorometansulfonato de escandio(III), trifluorometansulfonato de iterbio(III) y trifluorometansulfonato de indio(III), en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, por ejemplo diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, dietil éter o nitroetano, a temperaturas de 0 a 150°C, opcionalmente con el uso de microondas.

30 Las síntesis de los derivados de ciclohexanona de fórmula general VII se conocen de la literatura (WO04043967, WO0290317, US 4065573, Lednicer y col., J. Med. chem., 23, 1980, 424-430).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para explicar con más detalle la invención pero no limitan la idea general de la misma.

35 Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Las temperaturas están sin corregir.

Abreviaturas

d	días
DCM	diclorometano
40 DMF	N,N-dimetilformamida
Eter	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
H ₂ O	agua
MeOh	metanol

	NEt ₃	triethylamina
	RT	temperatura ambiente
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	THF	tetrahidrofurano
5	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
	Ejp	ejemplo

Microondas: Biotage Initiator, 2.45 GHz.

Componentes cetónicos

Componentes generales

10 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo:

Variante 1: 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo

15 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (50 ml) y metanol (30 ml) se adicionó una solución acuosa al 40% de dimetilamina (116 ml, 0,92 mol), monoetilencetal de ciclohexan-1,4-diona (30 g, 0,192 mol) y cianuro de potasio (30 g, 0,46 mol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó 74 h a temperatura ambiente y a continuación, después de adicionar agua (80 ml), se extrajo con dietil éter (4 x 100 ml). Después de concentración, el residuo se absorbió en diclorometano (200 ml) y se secó durante una noche con sulfato de magnesio. La fase orgánica se concentró y el cetal se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión de 86-88°C y con un rendimiento del 97% (40 g).

Variante 2: 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo

20 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (50 ml) y metanol (30 ml) se adicionó una solución acuosa al 40% de dimetilamina (116 ml, 0,92 mol), monoetilencetal de ciclohexan-1,4-diona (30 g, 0,192 mol) y cianuro de potasio (30 g, 0,46 mol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó 74 h a la temperatura ambiente y a continuación, después de adicionar agua (80 ml), se extrajo con éter (4 x 100 ml). Después de concentrar la solución, el residuo se absorbió en diclorometano (200 ml) y se secó durante la noche con sulfato de magnesio. La fase orgánica se concentró y el cetal se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 38,9 g (96%)

Punto de fusión: 86-88°C

¹H-RMN(DMSO-d₆): 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);
¹³C-RMN(DMSO-d₆): 30,02; 31,32; 60,66; 63,67; 106,31; 118,40

30 8-metilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo

35 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (12,5 ml) y metanol (7,5 ml) se adicionó una solución acuosa al 40% de metilamina (29,0 ml, 0,23 mol), monoetilencetal de ciclohexan-1,4-diona (7,50 g, 0,048 mol) y cianuro de potasio (7,50 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó 7d a temperatura ambiente. Después de adicionar agua (20 ml), se extrajo con éter (4 x 25 ml). Después de concentrar la solución, el residuo se absorbió en diclorometano (50 ml) y se secó durante la noche con MgSO₄. La fase orgánica se concentró y el cetal se obtuvo como un aceite por cristalización. Rendimiento: 7,05 g (80%)

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,54 (2 H, m); 1,71 (4 H, m); 1,95 (2 H, m); 2,30 (3 H, d); 2,72 (1 H, q); 3,86 (4 H, s)

Componente Cet-1:

Clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)amina

40 A una solución de cloruro de fenilmagnesio 1,82 M en THF (109 ml, 0,198 mol) se adicionó, en 15 minutos, bajo atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (21 g, 0,1 mol) disuelto en THF (210 ml) y luego se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Para el acondicionamiento de la mezcla reactiva, se adicionó una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo y concentró con agua (100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (100 ml). Se obtuvo un aceite amarillo (25,2 g). El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (280 ml) y enfriando con hielo se mezcló con ClSiMe₃ (18,8 ml, 0,15 mol). Después de un tiempo de reacción de 6 h se pudo aislar clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina como un sólido blanco y con un rendimiento del 35% (10,5 g).

4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (Cet-1)

El clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)amina (10,5 g, 35,2 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 7,5N (36 ml) y se agitó 96 h a temperatura ambiente. Después de finalizar la hidrólisis, la mezcla reactiva se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). La fase acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se concentró. Así fue posible aislar la 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (Cet-1) como un sólido amarillo, con un punto de fusión de 104-108°C y con un rendimiento del 97% (7,4 g).

Componente Cet-2:**Clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxa-espiro-[4.5]dec-8-il)amina**

Bajo atmósfera de argón, se disolvió 2-yodotiofeno (22,9 g, 109 mmol) en THF (80 ml) y se mezcló en 30 minutos a 0°C con cloruro de isopropilmagnesio 2M (35,7 ml, 72 mmol) en THF. Después de un tiempo de reacción de 1 h a 3-5°C, se adicionó 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]-decan-8-carbonitrilo (10 g, 47,6 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 ml) y se agitó 20 h a temperatura ambiente. El acondicionamiento de la preparación se llevó a cabo mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl (85 ml) y extracción con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo y concentró con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml). Se obtuvo un aceite color café oscuro (21,3 g). El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (140 ml) y se mezcló con ClSiMe₃ (9,1 ml, 71,4 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6 h se aisló el clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)amina como un compuesto blanco cristalino con un rendimiento del 60% (8,74 g).

20 4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexanona (Cet-2)

Tras la hidrólisis del clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)amina (8,68 g, 28,6 mmol), la mezcla reactiva se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). La fase acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se concentró. Así se obtuvo la Cet-2 como un sólido amarillo con un punto de fusión de 108-110°C y con un rendimiento del 89% (5,66 g).

Componente Cet-3:**4-ciano-4-fenilheptandioato de dimetilo**

Se prepararon fenilacetoneitrilo (11,7 g, 0,1 mol) y acrilato de metilo (47 ml, 0,5 mol) en terc-butanol (60 ml) y se calentaron a ebullición. A continuación se retiró la fuente de calor. Se añadió tritón B (hidróxido de benciltrimetilamonio, 40 por ciento en metanol, 15,2 ml) disuelto en terc-butanol (23 ml) por goteo, primero lentamente y después rápidamente. Después de la adición por goteo, la preparación se mantuvo en ebullición a reflujo durante 4 h. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Para el acondicionamiento, la preparación se mezcló con tolueno (100 ml) y agua (70 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (1 x 70 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x 50 ml). Después de secar con Na₂SO₄, el disolvente se destiló en campana de ventilación debido al intenso olor. La purificación se llevó a cabo por destilación en tubo de bolas a una presión de 7,8·10⁻² mbar y una temperatura de 235°C. El 4-ciano-4-fenilheptandioato de dimetilo se aisló con un rendimiento de 21,45 g (72%) como una sustancia incolora viscosa.

5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexanoato de metilo

El 4-ciano-4-fenilheptandioato de dimetilo (14,5 g, 0,05 mol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (350 ml). A continuación se añadió en porciones terc-butilato de sodio (9,6 g, 0,1 mol). Con esta adición la mezcla reactiva se tornó color naranja. Tras esto, la preparación se mantuvo 5 h en ebullición a reflujo. Durante la ebullición se produjo una suspensión pastosa de color beige. La mezcla reactiva se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla reactiva se adicionó lentamente por goteo ácido acético 2,5N (170 ml) bajo enfriamiento con hielo. A continuación la preparación se mezcló con tolueno (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 70 ml), agua (3 x 50 ml) y una disolución de cloruro de sodio (1 x 70 ml). Después de secar con Na₂SO₄, el disolvente se separó por destilación en un evaporador rotativo y el residuo se recristalizó con metanol. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 10,7 g (83%) como un sólido amarillo, punto de fusión 75-80°C.

50 4-ciano-4-fenilciclohexanona

Se disolvió el 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexanoato de metilo (7,71 g, 0,03 mol) en H₂SO₄ al 10% y ácido acético concentrado (240 ml). La mezcla reactiva se agitó 24h a 100°C. El desarrollo de la reacción se observó mediante DC. Para el acondicionamiento, la preparación se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (3 x 100 ml) bajo enfriamiento con hielo. A continuación la fase orgánica se lavó exhaustivamente con agua (6 x 100 ml), con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 x 100 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x 100 ml). Después de secado con Na₂SO₄, el disolvente se eliminó por destilación en evaporador rotativo. El producto deseado se pudo aislar con un rendimiento de 5,46 g (92%) con un punto de fusión de 106-107°C.

8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

Se absorbió 4-ciano-4-fenilciclohexanona (5,97 g, 30 mmol) en tolueno (200 ml) y se mezcló con etilenglicol (4 ml, 71,6 mmol). Después de adicionar ácido p-toluensulfónico (86 mg, 0,5 mmol), la preparación se calentó a ebullición en un separador de agua. El desarrollo de la reacción se observó por cromatografía DC. Después de 20 horas ya no fue posible comprobar producto inicial en la DC. Después de enfriamiento, la solución de tolueno se extrajo con agua (5 x 30 ml) y con una disolución acuosa de NaCl (3 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de separar el disolvente en el evaporador rotativo, se obtuvo el cetal deseado con un rendimiento de 6,8 g (94%) como un sólido blanco, punto de fusión 108-110°C.

ácido 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxílico (Schneider, Woldemar; Kromholz, Gottfried; ARPMS; Arch. Pharm. (Weinheim Alemania); 313; 6; 1980; 487-498).

Se disolvió 8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (4,86 g, 20 mmol) en etilenglicol (40 ml), se mezcló con NaOH (4 g, 100 mmol) y a continuación se calentó a ebullición en reflujo. El desarrollo de la reacción se observó por DC. Después de 20 h ya no fue posible comprobar nitrilo. Para el acondicionamiento, la preparación se mezcló con hielo (aproximadamente 100 g), se cubrió con éter (40 ml) y se acidificó mediante la adición lenta de HCl semiconcentrado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se llevaron a sequedad en el evaporador rotativo. Por recristalización con tolueno del sólido obtenido se obtuvo el ácido carboxílico deseado como un sólido cristalino, con un punto de fusión de 134-139°C y un rendimiento de 3,1 g (59%).

8-isocianato-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

Se preparó ácido 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxílico (3 g, 11,5 mmol) en anisol (30 ml). La suspensión obtenida se enfrió en baño de hielo salino a una temperatura de 0°C y se mezcló con trietilamina (2,25 ml, 16 mmol). Se produjo una solución transparente que se agitó otros 15 minutos a 0°C. A continuación la mezcla se mezcló en 5 minutos con azida de difeniléster de ácido fosfórico (2,5 ml, 11,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó 20 minutos a 0°C, se dejó que se calentara a temperatura ambiente en otros 20 minutos y a continuación se calentó en baño de aceite durante 2 h a 100°C (temperatura del baño). Para el acondicionamiento, el anisol se separó por destilación al vacío en bomba de aceite. La purificación cromatográfica se llevó a cabo sobre gel de sílice con tolueno. El producto deseado se obtuvo como un sólido cristalino con un punto de fusión de 38-41°C y un rendimiento de 2,7 g (91%).

Metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina

Se suspendió LiAlH₄ (535 mg, 14,08 mmol) en THF anhidro (4 ml) bajo exclusión de humedad ambiente. Se adicionó 8-isocianato-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (2,29 g, 8,8 mmol) disuelto en 40 ml de THF anhidro por goteo en 20 minutos. Después de completada la adición, la mezcla reactiva se calentó 4h a ebullición en reflujo. Después de enfriamiento, la mezcla reactiva primero se mezcló cuidadosamente con THF acuoso (1 ml de H₂O en 3 ml) bajo enfriamiento con hielo y luego se mezcló con 1,7 ml de hidróxido sódico al 15% y finalmente con 5 ml de H₂O. La preparación se agitó 20 minutos y a continuación se filtró sobre gel de sílice. La mezcla de disolvente que se obtiene después de un lavado repetido de la torta del filtro con acetato de etilo se concentró a sequedad en el evaporador rotativo. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 2,1 g (97%) como un aceite viscoso.

4-metilamino-4-fenilciclohexanona (Cet-3) (Upjohn_Lednicer, US4065573A1, 1977)

Sobre la metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina (2,1 g, 8,4 mmol) se vertió una mezcla de HCl concentrado (15 ml) y agua (8 ml) y se agitó 5 días a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento, la mezcla reactiva se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter (3 x 30 ml). La fase etérica se desechó. A continuación la fase acuosa se ajustó a básica con NaOH 2N y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica así obtenida se secó con Na₂SO₄ y a continuación se concentró en el evaporador rotativo. La cetona Cet-3 se obtuvo por purificación cromatográfica sobre gel de sílice con acetato de etilo/etanol (4:1) con un rendimiento de 1,38 g (81%) como un sólido, punto de fusión 32-38°C.

Componente Cet-4:

2-(clorometil)tiofeno

Se mezcló tiofeno (50 g) con una disolución concentrada de HCl (25 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Bajo una corriente continua de HCl gas se adicionó entonces por goteo una solución acuosa de formaldehído (54,8 ml, 40%) durante un tiempo de 4 h a 0-15°C. La mezcla de la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se mezcló con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 250 ml) y agua (1 x 250 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La destilación al vacío a 100°C-110°C (temperatura del baño de aceite) produjo el producto deseado (60°C temperatura de cabeza) (8 mm de Hg). Rendimiento: 24 g (30%), aceite incoloro

2-(tiofen-2-il)acetonitrilo

Una mezcla de 2-(clorometil)tiofeno (22 g) en DCM (60 ml) se mezcló con una mezcla de agua (90 ml) y NaCN (12,2 g). La mezcla reactiva se mantuvo a reflujo durante 18 h a 35-40°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la fase DCM se separó. Se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se destiló a 140-150°C (temperatura del baño de aceite) (temperatura de cabeza: 115-120°C). La purificación cromatográfica subsiguiente (SiO₂, 5% EtOAc/n-hexano) dio como resultado el producto deseado. Rendimiento: 9,2 g (45%), aceite color café claro.

3-bromopropionato de etilo

Una solución de acrilato de etilo (200 g) en éter (400 ml) se enfrió a 0-5°C. En un recipiente de reacción separado se le adicionó por goteo bromo (278 ml) a tetralina (213 ml) durante un periodo de 3 h, y el gas HBr que se desarrolló se condujo a la solución de acrilato de etilo. La mezcla de la reacción se agitó durante 12 h. El éter se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló a 70°C (9 mm de Hg). Rendimiento: 360 g (99%), aceite incoloro.

5-ciano-2-oxo-5-(tiofen-2-il)ciclohexanoato de etilo

Una solución de 2-(tiofen-2-il)acetonitrilo (10 g) en tolueno (300 ml) se mezcló con 3-bromopropionato de etilo (33,8 g) y la mezcla se enfrió a -10°C. Se adicionó NaNH₂ (27 g) en porciones durante un intervalo de tiempo de 1 h (la temperatura se mantuvo por debajo de 0°C). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo a reflujo durante 1h (111°C). Finalmente la mezcla se enfrió a 0-5°C y se mezcló con AcOH/agua (50 ml/100 ml). La fase de tolueno se separó y la fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución de Na₂CO₃ al 5% (1 x 150 ml) y agua (1 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. Rendimiento: 12 g (55%), aceite café oscuro

4-ciano-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona

El 5-ciano-2-oxo-5-(tiofen-2-il)ciclohexanoato de etilo (12 g) en ácido acético (120 ml) se mezcló con HCl concentrado (60 ml). La mezcla de la reacción se mantuvo a reflujo durante 3 h (110°C-120°C). La mezcla se enfrió a 0°C y se ajustó neutral (pH ~ 7) con una disolución de NaOH 2N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (1 x 300 ml) y con una disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 300 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 15% de EtOAc/n-hexano). Rendimiento: 37 g (43%), sólido amarillo claro

8-ciano-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

Una solución de 4-ciano-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (15 g) en benceno (120 ml) se mezcló con etilenglicol (9,08 g) y ácido p-toluensulfónico (0,0139 g), y la mezcla reactiva se mantuvo en ebullición a reflujo durante 4 h a 110°C en un separador de agua (aparato Dean-Stark). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (1 x 150 ml), agua (1 x 150 ml) y una disolución saturada de NaCl (1 x 150 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, los disolventes se eliminaron a presión reducida. Rendimiento: 16,5 g (90%), sólido amarillo claro

ácido 8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxílico

El 8-ciano-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]-decano (20 g) en etilenglicol (240 ml) se mezcló con KOH (22,48 g) y la mezcla reactiva se mantuvo en ebullición a reflujo durante 16h a 140-150°C. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y luego se cubrió con éter (500 ml) a 0-5°C. Se agregaron agua helada (250 ml) y HCl (30 ml) y el valor pH de la fase acuosa se ajustó en pH ~ 2. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (1 x 300 ml) y una disolución saturada de NaCl (1 x 300 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. Rendimiento: 20,5 g (95%), sólido amarillo.

8-isocianato-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro-[4.5]decano

A una solución de ácido 8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carboxílico (26 g) en tolueno (221 ml) se adicionaron TEA (14,1 ml) y DPPA (32,38 g) y la mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 60-70°C. A continuación el tolueno se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ húmedo, 1. pasada: 10% de EtOAc/n-hexano, 2. pasada: 10% EtOAc/hexano). Rendimiento: 14 g (54%), aceite verde claro.

N-metil-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]-decan-8-amina

El 8-isocianato-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro-[4.5]decano (4 g) se disolvió en THF anhidro (140 ml) y la solución se enfrió a 0-10°C. Se adicionó LAH (4 g) en porciones durante un periodo de tiempo de 30 minutos, y la mezcla reactiva se calentó otros 30 minutos a 60°C. La mezcla se enfrió a 0-10°C y se mezcló con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Entonces, la mezcla se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo (3 x 150 ml). Después de eliminar los disolventes, el producto crudo se absorbió en acetato de etilo (200 ml) y se agitó durante 3 minutos a 0-10°C. La fase de acetato de etilo se separó, la fase acuosa se ajustó básica (pH ~ 10-14) con una disolución saturada de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. Rendimiento: 7,5 g (56%), sólido incoloro

4-metilamino-4-tiofen-2-ilciclohexanona (Cet-4)

La N-metil-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]-decan-8-amina (2 g, 7,9 mmol) se mezcló con una mezcla de HCl concentrado (15 ml) y agua (8 ml) y se agitó durante 5d a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento la mezcla reactiva se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter. La fase etérica se desechó. A continuación la fase acuosa se ajustó básica con NaOH 2N y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica así obtenida se secó con Na₂SO₄ y a continuación se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (50 g); 500 ml acetato de etilo/etanol (5:1)], y se obtuvo la Cet-4 como un sólido con un rendimiento de 1,4 g (85%) y punto de fusión de 72-74°C.

Componente Cet-5:**Clorhidrato de (8-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,4-dioxaespiro-[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina**

A una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (5,25 g, 25 mmol) en THF absoluto (75 ml) se adicionó mediante goteo, bajo atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, una solución de bromuro de 3,4-(metilendioxi)fenil-magnesio 1M en tolueno/THF (1:1) (62,5 ml, 62,5 mmol), a 5-10°C, en un periodo de 15 minutos, y a continuación se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento de la mezcla reactiva se adicionó bajo enfriamiento con hielo una disolución al 20% de cloruro de amonio (20 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se obtuvo un aceite incoloro (11,26 g) que se disolvió en etil metil cetona (35 ml) y se mezcló con trimetilclorosilano (4,75 ml, 37,5 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó a matraz abierto durante 5 horas a temperatura ambiente. Con ello precipitó un sólido incoloro que se separó por succión y se secó al aire. Rendimiento: 2,7 g (32%).

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,71 (2 H, t); 1,72 (2 H, d); 2,09 (2 H, t); 2,43 (6 H, s); 2,84 (2 H, d); 3,82 (4 H, m); 6,11 (2 H, s); 7,07 (1 H, d); 7,15 (1 H, d); 7,32 (1 H, s); 10,74 (1 H, bs)

4-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-dimetilamino-ciclohexanona (Cet-5)

Se mezcló clorhidrato de (8-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina (2,70 g, 7,91 mmol) con ácido clorhídrico 6N (10 ml) y se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. Después de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con éter (2 x 20 ml), la solución acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N bajo enfriamiento con hielo, la mezcla reactiva se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: (Cet-5): 1,99 g (96%), cristales incoloros; Punto de fusión: 122-124°C

¹H-RMN(DMSO-d₆): 2,01 (6 H, s); 2,10 (4 H, m); 2,43 (6 H, m); 6,01 (2 H, s); 6,88 (2 H, m); 7,02 (1 H, s); ¹³C-RMN(DMSO-d₆): 32,39; 36,68; 38,88; 58,82; 100,76; 107,12; 107,67; 120,46; 131,34; 145,69; 147,03; 210,27

Componente Cet-6:**2-yodo-benzo[b]tiofeno**

En un matraz de tres bocas de 500 ml se preparó, bajo atmósfera de argón, butyllitio 1,6M en hexano (112,5 ml, 180 mmol) y éter absoluto (70 ml) y se enfrió a 0°C en baño de hielo. A continuación se disolvió benzotiofeno (20,1 g, 150 mmol) en éter absoluto (40 ml) y se adicionó por goteo bajo enfriamiento con hielo en un periodo de 30 minutos y se siguió agitando durante 2,5 h en el baño de hielo. La preparación reactiva reposó durante la noche en un refrigerador. En un matraz de tres bocas de 500 ml se prepararon, bajo atmósfera de argón, yodo (75,0 g) y éter absoluto (50 ml) y se adicionó por goteo la solución del compuesto de litio bajo enfriamiento con hielo. La preparación se calentó lentamente a la temperatura ambiente, se hidrolizó con agua, se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. A continuación la solución de la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash con ciclohexano. Rendimiento: 24,1 g (62%), cristales café claro semisólidos

¹H-RMN(DMSO-d₆): 7,32 (2 H, m); 7,75 (1 H, s); 7,81 (1 H, m); 7,93 (1 H, m)

Clorhidrato de (8-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro-[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina

En un matraz de tres bocas de 100 ml se preparó Mg (238 mg) en éter absoluto (2 ml) bajo atmósfera de argón, a esto se adicionó lentamente por goteo 2-yodo-benzo[b]tiofeno (2,51 g, 9,6 mmol) en éter absoluto (8 ml). Después de la adición de éter absoluto (10 ml), la preparación se mantuvo en ebullición a reflujo durante 5h. La mezcla reactiva se enfrió en baño de hielo y a 10°C se adicionó por goteo 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (1,03 g, 4,9 mmol) en THF (10 ml). La preparación se agitó durante la noche a la temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se mezcló con una disolución de NH₄Cl (5 ml) y agua (7 ml) bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y a continuación con una disolución saturada de NaCl (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,99 g (66%). El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (19 ml), se mezcló con trimetilclorosilano (1,63 ml, 12,8 mmol) bajo enfriamiento con hielo y se agitó 5 h a temperatura ambiente. El precipitado que se obtuvo se separó por succión y se secó al vacío, Rendimiento: 600 mg (35%)

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,46 (2 H, m); 1,79 (2 H, m); 2,37 (2 H, m); 2,63 (6 H, s); 2,75 (2 H, m); 7,47 (2 H, m); 7,91 (1 H, s); 7,95 (1 H, m); 8,06 (1 H, m); 11,40 (1 H, s); ¹³C-RMN(DMSO-d₆): 30,43; 31,13; 37,84; 63,88; 66,42; 105,84; 122,48; 124,55; 124,89; 125,71; 128,99; 135,00; 138,91; 139,58

4-benzo[b]tiofen-2-il-4-dimetilamino-ciclohexanona (Cet-6)

Se disolvió el clorhidrato de (8-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina (0,60 g, 1,7 mmol) en agua (0,8 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (1,04 ml, 151 mmol) y se agitó 3d a temperatura ambiente. Después de terminada la hidrólisis, la mezcla reactiva se extrajo con dietil éter (2 x 25 ml) y la fase acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N, se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento (Cet-6): 0,44 g (95%)

¹H-RMN(DMSO-d₆): 2,19 (10 H, m); 2,52 (4 H, m); 7,35 (3 H, m); 7,84 (1 H, m); 7,91 (1 H, m); ¹³C-RMN(DMSO-d₆): 33,74; 36,51; 38,05; 58,60; 121,87; 121,94; 123,35; 124,02; 124,16; 138,19; 139,17; 144,28; 209,50

Componente Cet-7:*Variante 1:***Clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina**

A una solución de 8-dimetilamina-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (19,8 g, 94 mmol) en THF (100 ml) se adicionó, en 15 minutos, bajo argón y enfriamiento con hielo, una solución de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio 0,5M en THF (3,750 ml, 375 mmol) y luego se agitó 16 h a temperatura ambiente. Para acondicionar la mezcla reactiva, se adicionaron bajo enfriamiento con hielo una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y agua (60 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se extrajo con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se obtuvo un aceite café (26,5 g) que, además del compuesto de fenilo 4, también contenía el cetal 2. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (156 ml) y se mezcló bajo enfriamiento con hielo con ClSiMe₃ (17,8 ml, 141 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6h, fue posible aislar el clorhidrato con un rendimiento del 55% (16,3 g) como un sólido blanco, punto de fusión 275-278°C.

*Variante 2:**Clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina*

Una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (5,00 g, 28,6 mmol) en éter absoluto (15 ml) se adicionó por goteo a una suspensión de magnesio (694 mg, 28,6 mmol) en éter absoluto (10 ml) de manera que el éter entró en ebullición. Después de terminada la adición, se siguió agitando 10 minutos a la temperatura ambiente, tras lo cual el magnesio se disolvió completamente. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo y, a 10°C, se adicionó por goteo 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (3,00 g, 14,3 mmol) en THF absoluto (30 ml). La preparación se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla reactiva se mezcló bajo enfriamiento con hielo con una disolución al 20% de NH₄Cl (20 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavo con agua (50 ml) y a continuación con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (25 ml), bajo enfriamiento con hielo se mezcló con ClSiMe₃ (3,2 ml, 25 mmol) y se agitó 5h a la temperatura ambiente. El precipitado que se produjo se separó por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 2,8 g (62%)

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,91 (8 H, m); 2,54 (6 H, s); 3,91 (4 H, d); 7,37 (1 H, m); 7,61 (3 H, m)

*Variante 1:**4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (Cet-7)*

El clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (7,2 g, 22,75 mmol) se disolvió en agua (9,6 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (14 ml, 455 mmol) y se agitó 4d a la temperatura ambiente. Después de terminada la hidrólisis, la mezcla reactiva se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml), la fase acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N bajo enfriamiento con hielo, con lo que precipitó el producto. La cetona Cet-7 se pudo aislar como un sólido amarillo con un punto de fusión de 83-88°C y un rendimiento del 50% (6,05 g).

*Variante 2:*25 *4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (Cet-7)*

Se disolvió clorhidrato de [8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina (2,80 g, 8,86 mmol) en agua (3,7 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (5,5 ml) y se agitó 4d a temperatura ambiente. Después de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con éter (2 x 10 ml), la solución acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N bajo enfriamiento con hielo, la mezcla reactiva se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1). Rendimiento (Cet-7): 676 mg (32%), sólido incoloro; Punto de fusión: 62-67°C

¹H-RMN(DMSO-d₆): 2,02 (6 H, s); 2,12 (5 H, m); 2,45 (3 H, m); 7,24 (3 H, m); 7,43 (1 H, m)

Componente Cet-8:35 **Clorhidrato de [8-m-toluil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]amina**

En un matraz de tres bocas de 500 ml se preparó 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (8,4 g, 40 mmol) en THF absoluto (150 ml) bajo argón y enfriamiento con hielo. A 0°C se adicionó por goteo en 15 minutos una solución 1M de bromuro de m-toluilmagnesio en THF (100 ml, 100 mmol). La preparación reactiva se agitó a continuación 16 h a temperatura ambiente. La preparación se mezcló bajo enfriamiento con hielo con una disolución de cloruro de amonio (al 20%, 37 ml) y agua (50 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El rendimiento crudo fue de 11,25 g (aceite café). El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (60 ml) y se mezcló a 0°C con trimetilclorosilano (7,6 ml, 60 mmol). Después de agitar 5 h a temperatura ambiente, el sedimento precipitado se separó por succión y se volvió a lavar con un poco de etil metil cetona fría. Rendimiento: 5,64 g (45%), sólido blanco; Punto de fusión: 230-234°C

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,19 (2 H, t); 1,67 (2 H, d); 2,13 (2 H, t); 2,44 (9 H, m); 2,89 (2 H, d); 3,87 (4 H, m); 7,43 (4 H, m); 10,82 (1 H, bs)

4-dimetilamino-4-m-toluil-ciclohexanona (Cet-8)

El clorhidrato de dimetil-(8-m-toluil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)amina (2,76 g, 10 mmol) se disolvió en agua (4,2 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (6,15 ml) y se agitó 76 h a temperatura ambiente. La

solución se extrajo con éter (2 x 25 ml), la fase de éter se desechó. A la solución acuosa se adicionó por goteo NaOH 5N hasta alcalinidad. A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), la fase orgánica se lavó con agua (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Rendimiento de Cet-8: 1,69 g (73%), aceite amarillo

5 ¹H-RMN(DMSO-d₆): 2,05 (10 H, m); 2,35 (3 H, s); 2,52 (2 H, m); 2,62 (2 H, m); 7,12 (1 H, m); 7,23 (3 H, m)

Componente Cet-9:

Variante 1:

Clorhidrato de (8-butil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina

10 Se preparó 8-dimetilamino-1,4-dioxo-espiro[4.5]-decan-8-carbonitrilo (10,5 g, 50 mmol) en THF (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y atmósfera de argón. En 15 minutos se adicionó por goteo cloruro de butil-magnesio 2M en THF (62,5 ml, 125 mmol) y se agitó 16h a temperatura ambiente. Enfriando con hielo la preparación se mezcló con una disolución de cloruro de amonio al 20% (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 de sodio (1 x 50 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo (2,05 g) se disolvió en etil metil cetona (75 ml), bajo enfriamiento con hielo se mezcló con ClSiMe₃ (9,5 ml, 75 mmol) y se agitó 6h a temperatura ambiente. El sedimento blanco que precipitó se separó por succión y se secó al vacío. Rendimiento: 3,1 g (22%)

¹H-RMN(DMSO-d₆): 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),

20 *Variante 1:*

4-butil-4-dimetilamino-ciclohexanona (Cet-9)

25 El clorhidrato de 8-butil-1,4-dioxo-espiro-[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina (3,10 g, 11,1 mmol) se preparó en H₂O (4,7 ml) y HCl concentrado (7 ml) y se agitó 24 h a temperatura ambiente. La preparación se extrajo con éter (1 x 15 ml), la fase acuosa se ajustó a alcalina con NaOH 5N bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,96 g (89%), aceite.

¹H-RMN(DMSO-d₆): 0,88 (3 H, t); 1,23 (4 H, m); 1,40 (2 H, m); 1,68 (2 H, m); 1,91 (2 H, m); 2,31 (2 H, m); 2,22 (6 H, s); 2,42 (2 H, m); ¹³C-RMN(DMSO-d₆): 13,91; 23,21; 26,06; 29,53; 31,07; 37,04; 38,88; 55,36; 210,37,

30 *Variante 2:*

Clorhidrato de (8-butil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina

35 A una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (38,3 g, 0,182 mol) en tetrahidrofurano absoluto (420 ml) se adicionó lentamente, bajo argón y enfriamiento con hielo con una mezcla de hielo salina, una solución de cloruro de n-butilmagnesio 2M en THF (228 ml, 0,456 mol). Al hacer esto, la temperatura de la reacción no deberá superar los 10°C. A continuación se agitó 16h a temperatura ambiente. Se produjo una solución transparente de color café. Para el acondicionamiento de la mezcla de reacción, se adicionó por goteo bajo enfriamiento con hielo (0 a 10°C) una disolución saturada de cloruro de amonio (150 ml). Se obtuvo un sólido blanco, que se disolvió mediante 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 se concentró. Se obtuvo un aceite amarillo (44,5 g) que, además del compuesto de butilo deseado, también contenía el educto nitrilo. El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (275 ml), bajo enfriamiento con hielo se mezcló con ClSiMe₃ (32 ml, 0,245 mol) y se agitó a temperatura ambiente en matraz abierto. El clorhidrato se separó por filtración repetida a intervalos de 2h. Después de un tiempo de reacción de 6-8 h fue posible aislar el clorhidrato de (8-butil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina con un rendimiento del 82% (41,8 g) como un sólido blanco.

Variante 2:

4-butil-4-dimetilamino-ciclohexanona (Cet-9)

50 El clorhidrato de (8-butil-1,4-dioxo-espiro-[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina (41,8 g, 0,15 mmol) se disolvió en agua (78 ml) y, agitando y enfriando con hielo, se mezcló con ácido clorhídrico al 37% (100 ml, 1,2 mol). La mezcla de reacción transparente se agitó 7d a temperatura ambiente. Después de terminada la hidrólisis, la mezcla

reactiva se extrajo con dietil éter (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos se desecharon. La fase acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N (aproximadamente 250 ml) enfriando con hielo y se agitó intensamente. La mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 70 ml), se secaron y se concentraron. La 4-butil-4-dimetilamino-ciclohexanona (Cet-9) se obtuvo como un aceite café claro con un rendimiento del 96% (28,4 g). El rendimiento cetona - con relación al cetal utilizado en la primera etapa - fue del 75%.

Componente Cet-10:

Clorhidrato de dimetil-(8-fenetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)amina

A una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (39 g, 186 mmol) en THF (300 ml) se adicionó en 15 minutos, bajo atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, una solución de cloruro de 2-fenilmagnesio 1M en THF (550 ml, 550 mmol), y luego se agitó 16h a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento de la mezcla reactiva, se adicionó una disolución saturada de cloruro de amonio (295 ml) y agua (120 ml) enfriando con hielo y se extrajo con dietil éter (3 x 150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (100 ml) y a continuación se concentró. Se obtuvo un aceite café (60,4 g). El producto crudo se disolvió en etil metil cetona (310 ml) y se mezcló con ClSiMe₃ (35,6 ml, 282 mmol) enfriando con hielo. Después de 16h a temperatura ambiente, el sólido obtenido se separó por succión y se lavó con etil metil cetona. Rendimiento: 50 g (83%); Punto de fusión: 275-278°C

Dimetilamino-4-fenetilciclohexanona (Cet-10)

El clorhidrato de dimetil-(8-fenetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)amina (50 g, 154 mmol) se disolvió en agua (60 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (97,2 ml, 3,16 mol) y se agitó 4d a temperatura ambiente. Después de terminada la hidrólisis, la mezcla de la reacción se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml) y la fase acuosa se ajustó a alcalina con hidróxido sódico 5N enfriando con hielo, con lo que precipitó un sólido. Éste se separó por succión, se lavó con H₂O (3 x 20 ml) y a continuación se secó. Rendimiento de Cet-10: 25,3 g (67%), sólido amarillo; Punto de fusión: 60°C

Componente Cet-12:

Este componente se obtuvo en lugar del producto objetivo deseado con las condiciones de reacción indicadas. Es evidente que el clorhidrato de (8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina también se puede producir selectivamente a partir de bromuro de etilmagnesio y 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo.

Clorhidrato de (8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina

Se adicionaron por goteo bromuro de etilo (30,0 g, 0,3 mol) y 3-bromopiridina (16,0 g, 0,1 mol) a polvo de magnesio (10,0 g) en dietil éter (50 ml). Después de terminada la formación de Grignard, la solución gris se mezcló a 0°C en 15 minutos con 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10,5 g, 47,6 mmol) en THF (80 ml), y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de la reacción se mezcló con una disolución de cloruro de amonio al 20% (50 ml) y agua (50 ml) enfriando con hielo. La mezcla reactiva se diluyó con dietil éter (100 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 2 x con Et₂O (100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml) y con una disolución de NaCl (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se absorbió en 2-butanona (200 ml) y se mezcló a 0°C con Me₃SiCl (10 ml). La mezcla reactiva se agitó durante 5h con humedad ambiente y el sólido precipitado se separó por succión. Rendimiento: 6,8 g (64%), sólido café claro.

¹H-RMN(DMSO-d₆): 0,94 (3 H, t); 1,51-1,60 (2 H, m); 1,77-1,86 (8 H, m); 2,64 (6 H, 2s); 3,83-3,89 (4 H, m)

4-dimetilamino-4-etil-ciclohexanona (Cet-12)

El clorhidrato de (8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina (6,67 g, 0,026 mmol) se disolvió en HCl 6N (40 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se extrajo dos veces dietil éter (100 ml). A continuación se ajustó a alcalina con NaOH 5N enfriando con hielo y se extrajo nuevamente tres veces con Et₂O (100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. Rendimiento: 4,16 g (92%), aceite café

¹H-RMN(DMSO-d₆): 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, 2s); 2,39-2,43 (4 H, m); ¹³C-RMN(DMSO-d₆): 8,71; 21,99; 30,41; 36,17; 37,07; 38,66; 55,53; 210,57

Componente Cet-13:**4-(8-bencil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)morfolina**

Una solución de morfolina (958 mg, 0,96 ml, 11 mmol), 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ona (1,56 g, 10 mmol) y 1,2,3-triazol (829 mg, 12 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó en un matraz 6h a reflujo en el separador de agua. A continuación, esta solución se adicionó por goteo bajo atmósfera de argón a una solución 2M de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano (20 ml, 40 mmol) de manera que la temperatura interior se mantuvo por debajo de 24°C. La mezcla se agitó 2h a temperatura ambiente y después se adicionó por goteo a una solución de cloruro de amonio al 20% (25 ml) enfriando con agua helada. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con hidróxido sódico 2N (40 ml) y agua (40 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo (4 g) se purificó por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:3). Rendimiento: 2.87 g (90%), cristales blancos; Punto de fusión: 97-101°C

¹H-RMN(CDCl₃): 1,35-1,52 (m, 4H); 1,72-1,96 (m, 4H); 2,61-2,66 (m, 4H); 2,67 (s, 2H); 3,68-3,75 (m, 4H); 3,78-3,92 (m, 4H); 7,08-7,34 (m, 5H)

15 4-bencil-4-morfolin-4-il-ciclohexanona (Cet-13)

A una solución de 4-(8-bencil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)morfolina (1,00 g, 3,15 mmol) en acetona (5 ml) se adicionó ácido clorhídrico 6M (5 ml). Después de 24 h, la mezcla reactiva se mezcló con ácido clorhídrico 6M adicional (2,5 ml), se agitó otros 3d a la temperatura ambiente, a continuación se ajustó a alcalina (pH ~ 9) con una disolución de carbonato de potasio al 25% y se extrajo con dietil éter 3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Rendimiento: 753 mg (87%), sólido blanco (Cet-13); Punto de fusión: 124-127°C

¹H-RMN(CDCl₃): 1,47-1,72 (m, 2H); 1,98-2,14 (m, 4H); 2,48-2,68 (m, 2H); 2,70-2,77 (m, 2H); 2,78 (s, 4H); 3,72-3,81 (s, 4H); 7,12-7,36 (m, 5H)

Componente Cet-14:**25 1-cloro-3-metoxipropano (Letsinger; Schnizer, J. Org. Chem.; 16; 1951; 704, 706)**

Se disolvió 3-metoxipropan-1-ol (47,1 g, 0,523 mol) en piridina (41,3 g, 42,6 ml, 0,523 mol), se enfrió a 10°C y se mezcló a 10-30°C con agitación intensa, por goteo, con cloruro de tionilo (93,3 g, 0,784 mol). Precipitó así un sedimento sólido, la mezcla entonces se volvió a agitar durante 3h a 65°C. La preparación se vertió sobre una mezcla de hielo (130 g) y HCl concentrado (26 ml). La solución acuosa se extrajo con éter (2 x 20 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de K₂CO₃. Al adicionar el desecante K₂CO₃ se observó fuerte formación de gas, por lo que la solución se dejó reposar durante la noche. El desecante se separó por filtración y la fase orgánica se lavó con una disolución de K₂CO₃ hasta reacción alcalina. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se destiló a la presión normal. Punto de ebullición: 113°C; Rendimiento: 41,2 g (72%), líquido incoloro

¹H-RMN(DMSO-d₆): 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-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-dimetil-amina

Se mezclaron magnesio (10,0 g, 92 mmol) e I₂ en dietil éter absoluto (30 ml), por goteo bajo, atmósfera de argón y calentamiento intermitente, con una solución de 1-cloro-3-metoxipropano (10,0 g, 92 mmol) en éter absoluto (15 ml). A continuación la preparación se siguió agitando 60 minutos a reflujo, tras lo cual el magnesio no estaba completamente disuelto. Enfriando con hielo se adicionó por goteo una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (9,68 g, 46 mmol) en THF absoluto (30 ml). Así precipitó un sedimento viscoso, para un mejor entremezclado se adicionaron otros 100 ml de THF absoluto. La mezcla se agitó 24 h a la temperatura ambiente. La preparación se mezcló con una disolución al 20% de NH₄Cl (100 ml) y agua (120 ml) enfriando con hielo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 120 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (120 ml) y agua (120 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El rendimiento bruto fue de 10,8 g de un aceite café. 9,8 g del producto crudo se purificaron por cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (50:1 ⇒ 20:1 ⇒ 9:1). Rendimiento: 8.11 g (75%), aceite amarillo

¹H-RMN(DMSO-d₆): 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); ¹³C-RMN(DMSO-d₆): 23,99; 25,52; 28,87; 29,88; 36,97; 55,24; 57,67; 63,40; 72,62; 108,07

4-dimetilamino-4-(3-metoxi-propil)-ciclohexanona (Cet-14)

Se disolvió [8-(3-metoxipropil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-dimetil-amina (8,11 g, 31,5 mmol) en agua (12 ml), se mezcló con HCl concentrado (19,5 ml) enfriando con hielo y se agitó 3d a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se lavó con éter (2 x 75 ml). A continuación la solución se ajustó alcalina con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (75 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. Rendimiento: 6,03 g (90%), aceite amarillo

¹H-RMN(DMSO-d₆): 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); ¹³C-RMN(DMSO-d₆): 24,01; 26,34; 30,88; 36,15; 37,06; 55,26; 57,70; 72,55; 210,39

Componente Cet-15**8-acetidín-1-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo**

A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (8,1 ml), metanol (4,9 ml) y acetidina (8,5 g, 10 ml, 149 mmol) se adicionaron, enfriando con hielo, primero 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (4,84 g, 31 mmol) y después cianuro de potasio (4,85 g, 74,4 mmol) en agua (15 ml). La mezcla se agitó 5d a temperatura ambiente, luego se mezcló con agua (50 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Rendimiento: 6,77 g (98%), aceite

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,45-1,63 (m, 4H); 1,67-1,82 (m, 4H); 1,99 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,21 (t, 4H, J = 7,1 Hz); 3,86 (s, 4H)

20 1-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)acetidina

Una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (12 ml, 24 mmol) se mezcló por goteo, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del nitrilo (2,20 g, 9,9 mmol) recién obtenido en tetrahidrofurano anhidro (25 ml), y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de añadir una disolución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (5 ml) se separaron las fases y la acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (100 g, 20 x 4.0 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:1). Rendimiento: 670 mg (25%), aceite incoloro

¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,27-1,40 (m, 2H); 1,55-2,00 (m, 8H); 2,86 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,76-3,89 (m, 4H); 7,24-7,45 (m, 5H)

30 4-acetidín-1-il-4-fenilciclohexanona (Cet-15)

Una solución en acetona (30 ml) del acetal (370 mg, 1,3 mmol) recién obtenido se mezcló con ácido clorhídrico 6N (2 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Mediante la adición de hidróxido sódico 5N se ajustó a pH 10 y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Rendimiento: 274 mg (92%), sólido blanco (Cet-15); Punto de fusión: no determinable

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

Componente Cet-16:**1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-[1,2,3]triazol**

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (3,9 g, 25 mmol) en tolueno (40 ml) se adicionaron pirrolidina (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) y tamiz molar de 4Å (7,14 g). La mezcla se agitó 7h a 90°C. A continuación la solución se decantó y enseguida se siguió haciendo reaccionar.

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

A una solución 2M de cloruro de n-butilmagnesio (25 ml, 50 mmol) en tetrahidrofurano se le adicionó, por goteo bajo argón y enfriamiento con hielo, la solución reactiva recién obtenida del derivado de triazol (aproximadamente 6,9 g, 25 mmol) en tolueno (38 ml). La mezcla reactiva se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio (60 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 70 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo (12 g) se purificó por cromatografía flash (400 g, 20

x 7,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 2,70 g (40% sobre dos etapas), aceite café

¹H-RMN(DMSO-d₆): 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,12-1,29 ((m, 4H); 1,30-1,45 (m, 4H); 1,46-1,60 (m, 4H); 1,61-1,75 (m, 6H); 1,93 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 2,36 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 2,58 (br s, 2H); 8,34 (s, 4H)

4-butil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexanon (Cet-16)

- 5 Una solución en acetona (100 ml) del acetal (2,70 g, 10,1 mmol) recién obtenido se mezcló con agua (10,0 ml) y ácido clorhídrico al 37% (14,0 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó a continuación lentamente, por goteo, hidróxido sódico 4M hasta que se alcanzó un pH 10. La mezcla se extrajo con dietil éter (4 x 40 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo (2,6 g) se purificó por cromatografía flash (260 g, 30 x 5,6 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento: 1,06 g (47%), aceite café (Cet-16)

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

Componente Cet-17

Metil-[8-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-amina

- 15 Bajo atmósfera de argón se preparó butyllitio (2,5M en hexano, 9,2 ml, 23,0 mmol) y se enfrió a -78°C. Se disolvió 1-metil-1,2,4-triazol (1,30 ml, 23 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (60,0 ml) y se adicionó por goteo a -78°C enfriando con hielo. A continuación se volvió a agitar durante 10 minutos a esta temperatura. A la solución preparada se le adicionó rápidamente por goteo a -78°C en el baño frío 8-metilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (2,12 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (15 ml). Después de la adición la mezcla de reacción se volvió a agitar 1 h en baño frío y a continuación se calentó lentamente a 0°C.
- 20 La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se hidrolizó con agua (10 ml) a 0°C, la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml), la fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía flash con cloroformo/metanol (15:1). Rendimiento: 1,93 g (71%)
- 25 ¹H-RMN(DMSO-d₆): 1,54 (2 H, m); 1,72 (2 H, m); 1,91 (5 H, m); 2,10 (2 H, m); 3,84 (4 H, m); 4,01 (3 H, s); 7,74 (1 H, s)

4-metilamino-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)ciclohexanona (Cet-17)

- 30 Se mezcló la metil-[8-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-amina (4,2 g, 16,646 mmol) a temperatura ambiente con ácido sulfúrico al 5% (330 ml) y se agitó 3d a temperatura ambiente. La preparación reactiva se mezcló con éter (120 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó a alcalina con NaOH 5N y se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad al vacío. El producto se pudo obtener como un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 83% (2,89 g, 13.862 mmol).

Componentes de indol

35 Síntesis de componentes:

Las síntesis de las yodopiridinaminas son conocidas de la literatura y se pueden producir mediante ortometalización de las aminopiridinas correspondientes protegidas con pivaloil en una secuencia de tres etapas (J.A. Turner, J. Org. Chem. 1983, 48, 3401; L. Estel, F. Marsais, G. Quéguiner, J. Org. Chem. 1988, 53, 2740; J. Malm, B. Rehn, A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, J. Het. Chem. 1994, 31, 11)

- 40 La síntesis de 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol está descrita en la literatura y se llevó a cabo de manera análoga a las siguientes indicaciones: B.C. Bishop, I. F. Cottrell, D. Hands Synthesis, 1997, 1315; C. Cheng, D. R. Liberman, R. D. Larsen, R. A. Reamer, T. R. Verhoeven, P. J. Reider Tet. Lett., 1994, 6981.

Los azatriptofoles se obtienen mediante hetero-recocido de Larock mediado por paladio, las etapas previas protegidas con trietilsililo se conocen de la literatura (F. Ujjainwalla, D. Warner Tet. Lett., 1998, 5355)

45 Componentes generales

Trietil (4-(trietilsilil)but-3-iniloxi)silano

Se disolvió 3-butil-1-ol (34,99 g, 0,50 mol) en THF (1,2 l) bajo nitrógeno y se enfrió a -30°C. A esta solución se adicionó por goteo en 15 minutos n-BuLi (640 ml, 1,02 mol, 1,6M, solución en n-hexano) de manera que la

- temperatura no superó los -20°C . Después de 1h a -20°C , se adicionó por goteo en 30 minutos una solución de trietilclorosilano (171,4 ml, 1,02 mol) en THF (300 ml). Se retiró el baño frío y la mezcla reactiva se agitó durante 15h a temperatura ambiente. Enfriando en baño de hielo, la mezcla de la reacción se apagó abruptamente con una disolución acuosa de Na_2CO_3 (al 1%) y se extrajo con hexano (2 x 500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (300 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante, los disolventes se eliminaron en evaporador rotativo y el residuo se purificó por destilación ($p = 0,05$ mbar, temperatura de cabeza = $115-110^{\circ}\text{C}$) para obtener trietil(4-(trietilsilil)but-3-inilo)xilano (88,9 g, 60%).

4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol

- El trietil(4-(trietilsilil)but-3-inilo)xilano (32,99 g, 110,66 mmol) se disolvió en MeOH (336 ml), se mezcló con HCl 2N (62 ml) y la mezcla se agitó 4h a temperatura ambiente. A la solución se adicionó a continuación hexano (250 ml) y H_2O (200 ml), y la fase acuosa se extrajo con hexano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H_2O (100 ml) y a continuación con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante, los disolventes se eliminaron en el evaporador rotativo. La cromatografía en columna del residuo (hexano/éter = 4:1, luego éter) resultó en 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (19,6 g, 96%) como un aceite incoloro.

Componente Ind-1

N-(piridin-2-il)pivalamida

- Se incorporó 2-aminopiridina (25,00 g, 265,6 mmol) bajo nitrógeno en DCM (425 ml) y se mezcló con NEt_3 (46,00 ml, 332 mmol). La solución se enfrió a -5°C , se mezcló por goteo con una solución de cloruro de trimetilacetilo (35,95 ml, 292,20 mmol) en DCM (50 ml) y se siguió agitando otros 15 minutos a -5°C . A continuación la mezcla se agitó 2h a temperatura ambiente. La suspensión se lavó con H_2O (200 ml), luego con una disolución diluida de NaHCO_3 y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante y eliminar el disolvente en el evaporador rotativo, el residuo (48,30 g) se recristalizó con hexano (100 ml) a la temperatura de ebullición. Se obtuvo N-(piridin-2-il)pivalamida (42,80 g, 91%) en forma de cristales incoloros.

N-(3-yodopiridin-2-il)pivalamida

- Se disolvió N-(piridin-2-il)pivalamida (14,25 g, 80 mmol) y TMEDA (29,80 ml, 200 mmol) en THF (400 ml) bajo nitrógeno y a -75°C se mezclaron por goteo con n-BuLi (125 ml, 200 mmol; solución 1,6M en n-hexano). La mezcla se agitó 15 minutos a -75°C , a continuación 2h a -10°C . Después de nuevo enfriamiento a -75°C se adicionó por goteo una solución de yodo (50,76 g, 200 mmol) en THF (200 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante 2h. Se calentó a 0°C y se apagó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante y eliminar el disolvente en el evaporador rotativo, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter:ciclohexano = 3:1) para obtener N-(3-yodopiridin-2-il)pivalamida (14,80 g, 61%).

3-yodopiridin-2-amina

- La N-(3-yodopiridin-2-il)pivalamida (13,80 g, 45,33 mmol) se incorporó en H_2SO_4 (24% en peso, 394 ml) y la mezcla se agitó durante 60 minutos bajo reflujo. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 4N y NaHCO_3 sólido, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtración, el disolvente se eliminó en evaporador rotativo. Se obtuvo 3-yodopiridin-2-amina (9,70 g, 97%) como un sólido de color crema.

2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanol

- Una mezcla de 3-yodopiridin-2-amina (0,46 g, 2,09 mmol), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (0,58 g, 3,14 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen-paladio(II)-diclorometano (0,03 g, 0,105 mmol), cloruro de litio (0,086 g, 2,09 mmol) y carbonato de sodio (0,44 g, 4,18 mmol) se agitó bajo nitrógeno durante 15h a 100°C en DMF (21 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con EtOAc/éter (1:1) y se vertió en H_2O . La suspensión de dos fases se filtró sobre tierra filtrante. Después de separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con H_2O y con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante, los disolventes se eliminaron en evaporador rotativo. La cromatografía en columna del residuo (n-hexano/EtOAc = 2:1, luego n-hexano/EtOAc = 1:1) resultó en 2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanol (0,46 g, 80%).

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (Ind-1)

El 2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (1,00 g, 3,62 mmol) se agitó con TBAF (10,86 ml, 10,86 mmol; solución 1M en THF) durante 6 h a 50°C y a continuación 10h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en evaporador rotativo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 9:1, luego 1:1). Se obtuvo 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (0,46 g, 79%) como un sólido blanco.

Componente Ind-2**2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanol**

Se disolvió 2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanol (1,99 g, 7,24 mmol) en THF (17 ml) y se mezcló a 0°C con TBAF (7,96 ml, 7,96 mmol; solución 1M en THF). La mezcla se agitó durante 1h a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente. Siguió una nueva adición de TBAF (7,96 ml, 7,96 mmol; solución 1M en THF) y H₂O (5 gotas). Después de 2d a temperatura ambiente, se adicionaron 20 ml de H₂O y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 x 20 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el desecante, los disolventes se eliminaron en el evaporador rotativo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 4:1). Se obtuvo 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanol (0,60 g, 51%) como una aceite incoloro que con el tiempo solidificó.

Componente Ind-3**N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida**

Se incorporó 5-(trifluorometil)piridin-2-amina (15 g, 92,5 mmol) en DCM (190 ml) bajo nitrógeno y se mezcló con NEt₃ (16 ml, 115,7 mmol). La solución se enfrió a -5°C se mezcló por goteo con una solución de cloruro de trimetilacetilo (12,5 ml, 101,8 mmol) en DCM (65 ml) y se siguió agitando otros 15 minutos en baño de hielo. A continuación la mezcla se agitó 2h a temperatura ambiente. La suspensión se lavó con H₂O (150 ml), luego con una disolución diluida de NaHCO₃, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar el desecante y eliminar el disolvente en evaporador rotativo, el residuo se cristalizó. Se obtuvo N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida (20,8 g, 91%).

N-(3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida

Se disolvió N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida (22 g, 89,4 mmol) y TMEDA (33,3 ml, 223,4 mmol) en THF (400 ml) bajo nitrógeno y a -75°C se mezclaron por goteo con n-BuLi (139,6 ml, 223,4 mmol; solución 1,6M en n-hexano). La mezcla se agitó 2h a -75°C. Conservando la temperatura se adicionó por goteo una solución de yodo (56,7 g, 223,4 mmol) en THF (280 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2h. Se calentó a 0°C y se apagó con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el desecante y eliminar el disolvente en el evaporador rotativo, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter:ciclohexano = 1:1), obteniéndose así N-(3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida (13 g, 39,1%).

3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

La N-(3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida (16,8 g, 45,1 mmol) se incorporó en H₂SO₄ (24% en peso, 392 ml) y la mezcla se agitó 60 minutos a reflujo. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 4N y NaHCO₃ sólido, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. Se obtuvo 3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (13 g, 100%) como un sólido de color crema.

2-(2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol

Una mezcla de 3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (13 g, 45,1 mmol), 4-(trietilsilil)but-3-in-1-ol (12,4 g, 67,7 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)-ferrocen-paladio(II)-diclorometano (1,78 g, 2,26 mmol), cloruro de litio (1,86 g, 45,1 mmol) y carbonato de sodio (9,54 g, 90,3 mmol) se agitó bajo nitrógeno durante 15h a 100°C en DMF (460 ml). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 2 l de EtOAc/éter (1:1) y se vertió en 2 l de H₂O. La suspensión de dos fases se filtró sobre tierra filtrante. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 1 l). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con H₂O y con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el desecante, los disolventes se eliminaron en el evaporador rotativo. La cromatografía en columna del residuo (terc-butil metil éter/n-hexano = 2:3) dio como resultado una fracción de mezcla que se incorporó 4 x en respectivamente 20 ml de diclorometano y se separó por succión del sólido cristalino blanco. Los primeros 3 precipitados fraccionados se reunieron dando 2-(2-(trietilsilil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-

il)etanol (3,8 g, 24.4%).

2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (Ind-3)

5 El 2-(2-(trietilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (3,8 g, 11,0 mmol) se agitó con TBAF (33,1 ml, 33,1 mmol; solución 1M en THF) 6h a 50°C y a continuación 10h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en evaporador rotativo. Se obtuvo 2-(5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol (2.4 g, 94.5%).

Componente Ind-4

Etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etilo

10 Bajo atmósfera de gas protector se disolvió trifenilfosfina (3,56 g, 13,57 mmol) en THF absoluto (20 ml). La solución transparente se enfrió a -5°C. Se añadió diisopropil-azodicarboxilato (2,75 g, 13,6 mmol) disuelto en THF (20 ml) por goteo, agitando, en 15 minutos. Precipitó así un sedimento blanco. La suspensión se agitó 30 minutos a -5°C. Después se adicionó por goteo en 30 minutos una mezcla del Ind-1 (11,00 mg, 6,78 mmol) y ácido tioacético (965 µl, 13,57 mmol) en THF (20 ml). La reacción fue levemente exotérmica. La temperatura se mantuvo a continuación una hora más a -5°C. Con calentamiento lento a temperatura ambiente, la suspensión se tornó en una solución transparente. Después de agitar 18h a 23°C, el THF se eliminó en gran parte por destilación. La mezcla de sustancias obtenida (8,5 g, aceite café) se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico 1N (1x10 ml, 3x5 ml). A las fases acuosas reunidas se les adicionó cuidadosamente una disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por destilación al vacío. Se obtuvo etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etilo (1,12 g, 75%) como un sólido blanco.

15

20

Clorhidrato de 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etantiol (Ind-4)

25 Se enfrió metanol (20 ml) a menos de 0°C bajo atmósfera de argón. Luego se adicionó lentamente por goteo cloruro de acetilo (3 ml, 42 mmol). La reacción fue exotérmica. La temperatura se mantuvo por debajo de 15°C durante la adición por goteo. La mezcla de reacción se agitó 1h a temperatura ambiente. Se disolvió el etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etilo (600 mg, 2,724 mmol) en metanol/diclorometano 1:1 (10 ml) y luego se adicionó por goteo en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 18h a 23°C. El disolvente se eliminó por destilación. El residuo color naranja se suspendió en ciclohexano (5 ml), se filtró y se lavó con ciclohexano (3 x 1 ml). El Ind-4 de color beige probablemente se obtuvo como clorhidrato (578 mg, 99%), punto de fusión 138-150°C.

30 Componente Ind-5

Etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etilo

35 Bajo atmósfera de gas protector se disolvió trifenilfosfina (3,83 g, 14,6 mmol) en THF absoluto (20 ml). La solución transparente se enfrió a -5°C. Se añadió diisopropil-azodicarboxilato (2,18 g, 10,78 mmol) disuelto en THF (20 ml) por goteo, con agitación, en 15 minutos. Precipitó así un sedimento blanco. La suspensión se agitó 30 minutos a -5°C. Después se adicionó por goteo en 30 minutos una mezcla del Ind-2 (17,00 mg, 5,38 mmol, pureza aproximada 51% (g/g)) y ácido tioacético (765 µl, 10,75 mmol) en THF (20 ml). La reacción fue levemente exotérmica. La temperatura se mantuvo a continuación una hora más a -5°C. Con calentamiento lento a temperatura ambiente, la suspensión se tornó en una solución transparente. Después de agitar 65h a 23°C, el THF se eliminó en gran parte por destilación. La mezcla de sustancias obtenida (7,3 g, aceite café) se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico 1N (1 x 10 ml, 3 x 5 ml). A las fases acuosas reunidas se les adicionó cuidadosamente una disolución saturada de bicarbonato de sodio (60 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtración, el disolvente se eliminó por destilación al vacío. Se obtuvo el etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etilo (1,05 g, 82%) como un aceite café.

40

45 Clorhidrato de 2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etantiol (Ind-5)

50 Se enfrió metanol (30 ml) a menos de 0°C bajo atmósfera de argón. Luego se adicionó lentamente por goteo cloruro de acetilo (3 ml, 42 mmol). La reacción fue exotérmica. La temperatura se mantuvo por debajo de 15°C durante la adición por goteo. La mezcla de reacción se agitó 1h a temperatura ambiente. Se disolvió etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etilo (1,05 g, 4,77 mmol) en metanol (10 ml) y luego se adicionó por goteo en un intervalo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó 18h a 23°C. El disolvente se eliminó por destilación. El residuo color naranja se suspendió en dietil éter (10 ml), se filtró y se lavó con dietil éter (3 x 1 ml). El Ind-5 de color beige probablemente se obtuvo como clorhidrato (975 mg, 95%, punto de fusión 182-195°C).

Ejemplos**Ejemplo 1:**

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)], 1
diastereoisómero

5 La cetona Cet-1 (0,13 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) ultra-anhído. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se llevó a cabo una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,47 ml, 2,47 mmol). La mezcla se calentó 2 x 20 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla reactiva se mezcló con NaOH 2N y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en evaporador rotativo. El sólido obtenido (0,71 g) se mezcló con metanol (7 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se relavó con un poco de metanol y se secó. Rendimiento (Ej. 1): 0,17 g (78%), sólido color crema.

15 ¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,65-2,8 (m, 16H), 3,17 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 6,93-6,8 (m, 1H), 7,40-7,70 (bm, 4H), 7,76 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 11,40 (s, 1H)

Ejemplo 2:

Metanosulfonato de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; mezcla de diastereoisómeros

20 La cetona Cet-1 (0,13 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml, ultra-anhído). El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,26 ml, 1,36 mmol). La mezcla se calentó 2 x 10 minutos a 90°C en el microondas. A continuación se adicionó nuevamente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,26 ml, 1,36 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120°C 1 x 10 minutos, luego 1 x 20 minutos. Finalmente la mezcla reactiva se mezcló con NaOH 2N y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (7 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó (0,4 g, 63%). Para precipitar el metanosulfonato, el sólido (0,14 g, 0,39 mmol) se suspendió en diclorometano (2 ml) y se mezcló con ácido metanosulfónico (0,028 ml). A la solución que ahora era transparente se le agregó después de 1 minuto acetona (0,5 ml) y por goteo éter hasta que resultó una mezcla susceptible de ser agitada. Se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión bajo exclusión de aire, se lavó en porciones con éter y se secó a alto vacío a 50°C. Rendimiento (Ej. 2): 0,16 g (90%), mezcla de diastereoisómeros (aproximadamente 6:1).

Ejemplo 3:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-az-indol)], mezcla de diastereoisómeros

40 La cetona Cet-1 (0,13 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-2 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) ultra-anhído. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,47 ml, 2,47 mmol). La mezcla se calentó 40 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla reactiva se mezcló con NaOH 2N y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (7 ml) y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se relavó con un poco de metanol y se secó. Rendimiento (Ej. 3): 0,06 g (28%), sólido color crema (mezcla de diastereoisómeros: aproximadamente 5:1).

50 ¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: diastereoisómero 1: 1,63 (t, 2H), 2,13 (bd, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,11 (bd, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,63 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,33 (bs, 1H); Picos adicionales diastereoisómero 2: 1,74-1,80 (bt, 4H), 2,06 (s, 6H), 3,91 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 11,8 (bs, 1H)

Ejemplo 4:

Metanosulfonato de 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

55 La cetona Cet-2 (0,13 g, 0,62 mmol) y 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etanol Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) se prepararon en diclorometano (4 ml, ultra-anhído) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una

adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,47 mmol). La mezcla se agitó 5 días a temperatura ambiente. Después de adicionar tetrahidrofurano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 1M (pH = 11) y se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (2x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el desecante, los disolventes se eliminaron en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (3 ml) y se agitó 18h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó a 50°C bajo vacío de bomba de aceite (0,09 g, 43%). Para precipitar el metanosulfonato, el sólido (0,07 g, 0,19 mmol) se suspendió en diclorometano (2 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con ácido metanosulfónico (0,014 ml). Después de 5 minutos la suspensión se mezcló con éter (10 ml). Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente el sólido se separó por succión bajo exclusión de aire, se lavó con éter y se secó a 50°C bajo vacío de bomba de aceite. Rendimiento (Ej. 4): 0,07 g (79%)

¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,87-1,98 (m, 4H), 2,26-2,35 (m, 5H), 2,59-2,65 (m, 8H), 2,71 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,55 (bs, 1H), 11,60 (s, 1H)

Ejemplo 5:

4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano-[3,4-b]-5-azaindol)], 1 diastereoisómero

La cetona Cet-1 (0,13 g, 0,62 mmol) y el Ind-2 (0,10 g, 0,62 mmol) se prepararon en diclorometano (4 ml, ultra-anhido) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,47 mmol). La mezcla se agitó 6d a temperatura ambiente. Después de adicionar tetrahidrofurano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 1M (pH = 11) y se agitó 20 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, los disolventes se eliminaron en el evaporador rotativo. La purificación del residuo por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 19:1) resultó en el Ej. 5 (0,05 g, 22%).

¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,84 (bt, 2H), 2,01 (bd, 2H), 2,29 (bt, 2H), 2,5 (s, 6H con DMSO superpuesto), 2,60 (bd, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 12,37 (bs, 1H)

Ejemplo 6:

Citrato (4:3) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

La cetona Cet-1 (0,27 g, 1,23 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,20 g, 1,23 mmol) en diclorometano (4 ml, ultra-anhido). El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,1 ml, 4,9 mmol). La mezcla se calentó 40 minutos a 120°C en el microondas. Finalmente la mezcla de reacción se mezcló con una disolución 1M de Na₂CO₃ (pH = 11) y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (7 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó (0,257 g, 57%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,1 g, 0,27 mmol) se suspendió en etanol caliente (6 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,053 g) en etanol (1,4 ml). La solución se agitó 3d a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó a alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 6): 0,109 g (71%)

¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,68-1,89 (m, 4H), 2,1-2,3 (m, 8H), 2,50-2,58 (q, 3H), 2,68 (m, 4H), 3,96 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,43-7,64 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 11,40 (s, 1H)

Ejemplo 7:

Citrato (1:1) de 4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

La cetona Cet-3 (0,125 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml, ultra-anhido). El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,5 mmol). La mezcla se calentó 30 minutos a 120°C en el microondas. Finalmente la mezcla de reacción se mezcló con una disolución 2N de NaOH y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄.

Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. La purificación del residuo por cromatografía en columna (diclorometano: metanol=4:1) resultó en 4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (0,06 g, 28%). Para precipitar el citrato, el 4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (0,053 g, 0,15 mmol) se suspendió en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,032 g) en etanol (1 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó a alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 7): 0,07 g (85%)

¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,76-1,83 (bt, 2H), 1,87-1,93 (bd, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,16-2,25 (bt, 2H), 2,47 (d, 2H), 2,54 (d, 2H), 2,55-2,60 (m, 2H), 2,70 (bt, 2H), 3,98 (bt, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 11,46 (s, 1H) señal ancha a 8,5-12,0

Ejemplo 8:

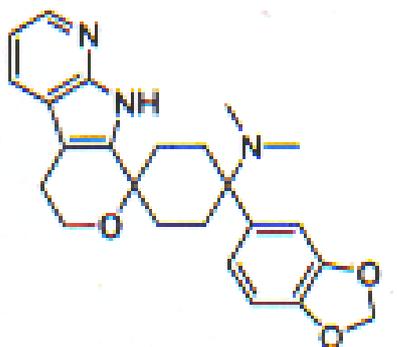
Citrato (4:3) de 4-(metilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

La cetona Cet-4 (0,13 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml, ultra-anhido) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó 15d a temperatura ambiente. Después de adicionar tetrahidrofurano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 18h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó bajo vacío de bomba de aceite (0,118 g, 54%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,112 g, 0,32 mmol) se suspendió en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,066 g) en etanol (1,5 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó a alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 8): 0,117 g (68%)

¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,86-1,99 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,18 (bd, 2H), 2,31 (bd, 2H), 2,47 (d, 1,4H), 2,54 (d, 1,4H), 2,69 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 11,51 (s, 1H) señal ancha a 8,0-12,0

30 Ejemplo 9:

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero



La cetona Cet-5 (0,16 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) ultra-anhido bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó 15d a temperatura ambiente. Después de adicionar tetrahidrofurano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó bajo vacío de bomba de aceite a 50°C (0,052 g, 21%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,047 g, 0,11 mmol) se suspendió en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,024 g) en etanol (1 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 9): 0,061 g (88%)

¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,7-1,78 (t, 2H), 1,83-1,90 (d, 2H), 2,09-2,17 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 6H),

2,53 (d, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,68 (t, 4H), 3,96 (t, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 11,42 (bs, 1H)

Ejemplo 10:

5 **Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(benzotiofen-2-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

La cetona Cet-6 (0,17 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) ultra-anhído bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó 7d a temperatura ambiente. Después de adicionar tetrahidrofurano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó bajo vacío de bomba de aceite a 50°C (0,158 g, 61%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,154 g, 0,37 mmol) se suspendió en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,071 g) en etanol (2,5 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 10): 0,193 g (85%)

20 ¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,89-2,03 (m, 4H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,39 (bs, 6H), 2,56-2,62 (m, 3H), 2,65-2,71 (m, 5H), 3,96 (m, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,63 (bs, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 11,43 (bs, 1H)

Ejemplo 12:

Citrato (4:3) de 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

25 La cetona Cet-7 (0,145 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) ultra-anhído bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó 7d a temperatura ambiente. Después de adicionar diclorometano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó bajo vacío de bomba de aceite a 50°C (0,054 g, 23%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,054 g, 0,14 mmol) se suspendió en etanol caliente (3 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,027 g) en etanol (1 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 12): 0,048 g (59%)

40 ¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,69 (bt, 2H), 1,85 (bd, 2H), 2,09 (bt, 2H), 2,20 (bs, 6H), 2,51-255 (d, 1,5H), 2,56-2,62 (d, 1,5H), 2,63 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,35-742 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 11,37 (s, 1H)

Ejemplo 13:

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(3-metilfenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

45 La cetona Cet-8 (0,142 g, 0,62 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) ultra-anhído bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó 7d a temperatura ambiente. Después de adicionar diclorometano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se lavó con un poco de metanol y se secó bajo vacío de bomba de aceite a 50°C (0,117 g, 50%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,112 g, 0,30 mmol) se suspendió en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,057 g) en etanol (2 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 13): 0,118 g (70%)

¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,73 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,3 (bs, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,56-2,58 (m, 3H),

2,67-269 (m, 4H), 3,96 (m, 2H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,32 (bm, 1), 7,42-7,44 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 11,41 (s, 1H)

Ejemplo 14:

5 **Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

La cetona Cet-9 (0,3 g, 0,185 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,10 g, 0,62 mmol) en diclorometano (4 ml) ultra-anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,48 ml, 2,5 mmol). La mezcla se agitó 5d a temperatura ambiente. Después de adicionar diclorometano, la mezcla se ajustó a básica con una disolución 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. La purificación del residuo por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 4:1) resultó en 4-(dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (0,026 g, 12%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,02 g, 0,06 mmol) se suspendió en etanol caliente (2 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,012 g) en etanol (1 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó en porciones con éter y se secó a alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 14): 0,021 g (67%)

Ejemplo 15:

20 **Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-feniletil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

La cetona Cet-10 (0,319 g, 1,30 mmol) se preparó junto con el Ind-3 (0,3 g, 1,30 mmol) en diclorometano (3,4 ml) ultra-anhidro. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,01 ml, 5,2 mmol). La preparación se calentó 10 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con una disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido esponjoso que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice KG 60; diclorometano:metanol = 9:1), dando 4-(dimetilamino)-4-feniletil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; (0,14 g, 23.5%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,140 g, 0,306 mmol) se disolvió en etanol caliente (2 ml) y se mezcló con ácido cítrico (0,058 g) y dietil éter (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 15): 0,173 g (87%)

35 **Ejemplo 17:**

Citrato (2:3) de 4-(dimetilamino)-4-etil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; mezcla de diastereoisómeros

La cetona Cet-12 (0,25 g, 1,48 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,24 g, 1,48 mmol) en diclorometano (3,3 ml) ultra-anhidro. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,14 ml, 5,92 mmol). La preparación se calentó 20 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con una disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se relavó con un poco de metanol y se secó al alto vacío a 50°C. Resultó un sólido color crema (0,07 g, 15,1 %). El sólido (0,07 g, 0,22 mmol) se suspendió en etanol caliente (2 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,043 g) en etanol (1 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. La solución transparente se concentró a sequedad y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 17): 0,083 g (62%).

Ejemplo 18:

Citrato (2:3) de 4-(dimetilamino)-4-feniletil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

55 La cetona Cet-10 (0,227 g, 0,925 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,15 g, 0,925 mmol) en diclorometano (3,6 ml) ultra-anhidro. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,715 ml, 3,70 mmol). La preparación se agitó 10d a temperatura ambiente. Debido a que la reacción era incompleta, la mezcla se calentó 2 x 15 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con una

disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (7 ml) y la mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se relavó con un poco de metanol y se secó. Se obtuvo un sólido color crema (0,15 g, 41,4 %). El sólido (0,144 g, 0,37 mmol) se suspendió en etanol caliente (3 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,071 g) en etanol (2 ml). La solución se agitó 3h a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó con poco etanol y 2x con éter y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 18): 0,184 g (73%).

10 ¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,74-1,83 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 4H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,52-2,58 (d, 3H), 2,58-2,65 (d, 3H), 2,65-2,75 (m, 5H), 2,79 (bs, 5H), 3,94 (t, 2H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,18-7,32 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 11,70 (s, 1H)

Ejemplo 19:

15 **Citrato (1:1) de 4-bencil-4-morfolin-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

La cetona Cet-13 (0,252 g, 0,925 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,15 g, 0,925 mmol) en diclorometano (3,6 ml) ultra-anhídrico. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,715 ml, 3,70 mmol). La preparación se agitó 10d a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con una disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido obtenido se mezcló con metanol (7 ml) y la mezcla se agitó 2h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión, se relavó con un poco de metanol y se secó al alto vacío a 50°C (0,248 g, 64,2% de sólido color crema). El sólido (0,234 g, 0,56 mmol) se suspendió en etanol caliente (5 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,108 g) en etanol (3 ml). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se separó por succión el sedimento, se lavó con poco etanol y 2x con éter y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 19): 0,280 g (82%).

30 ¹H-RMN(600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1,35-1,55 (bs, 2H), 1,87 (bm, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 10H), 3,13 (bm, 2H), 3,58 (bm, 4H), 3,92 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 11,66 (s, 1H)

Ejemplo 20:

35 **Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

La cetona Cet-14 (0,197 g, 0,925 mmol) se preparó junto con el Ind-1 (0,15 g, 0,925 mmol) en diclorometano (3,6 ml) ultra-anhídrico. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,715 ml, 3,70 mmol). La preparación se agitó 13d a temperatura ambiente. La preparación se calentó 2 x 15 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con una disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El aceite que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice KG 60; diclorometano:metanol = 4:1) (sólido color crema, 0,1 g, 30,2 %). Para precipitar el citrato, el sólido (0,095 g, 0,27 mmol) se suspendió en etanol caliente (2 ml) y se mezcló con una disolución también caliente de ácido cítrico (0,051 g) en etanol (2 ml). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación el sedimento se separó por succión, se lavó con poco etanol y 2x con éter y se secó al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 20): 0,111 g (76%).

Ejemplo 21:

50 **Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

La cetona Cet-1 (247 mg, 1,1 mmol) se disolvió junto con el Ind-1 (184 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (20 ml). A continuación se efectuó la adición de ácido trifluorometanosulfónico (363 mg, 0,215 ml, 2,42 mmol), con lo que la preparación adoptó un color oscuro. Se agitó 20h a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento, la mezcla de reacción se mezcló con NaOH 1N (8 ml) y se agitó 10 minutos. Así, el color cambió de rojo oscuro a café claro. Precipitó un sólido incoloro. El sólido (126 mg) se separó por succión y se lavó con diclorometano (5 ml). Las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo un sólido color café claro (491 mg). El producto crudo se mezcló con

acetato de etilo (10 ml), precipitando un sólido incoloro. Éste se separó por succión (119 mg) y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Ambos sólidos eran idénticos y se obtuvieron reunidos (245 mg, 62%) con un punto de fusión de 266-274°C. El sólido (215 mg, 0,59 mmol) se calentó a ebullición en etanol (70 ml). A la solución turbia se adicionó ácido cítrico (274 mg, 1,43 mmol) disuelto en etanol caliente (5 ml). La solución se tornó
 5 transparente. El sedimento incoloro que precipitó después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente se separó por succión y se lavó con etanol (10 ml). Así el Ej. 21 se obtuvo con un rendimiento de 88% (288 mg).

¹H-RMN(400 MHz, CD₃OD)δ ppm: 1,01 (t, J = 7,01 Hz, 1,5H), 1,53-1,78 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,00-2,41 (m, 8H), 2,42-2,61 (m, 5H), 2,61-2,82 (m, 3H), 3,40 (d, J = 6,83 Hz, 1H), 3,85-4,02 (m, 2H), 6,87-7,02 (m, 1H), 7,41-7,58 (m, 3H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,74 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,57 Hz, 1H), 11,40 (s, 1H); ¹³C-RMN(101 MHz, CD₃OD)δ ppm: 18,5, 21,6, 26,2, 31,1, 37,4, 44,0, 56,0, 59,0, 70,8, 71,3, 104,3, 114,9, 118,6, 125,5, 128,6, 128,8, 129,1, 138,7, 141,8, 148,5, 171,1, 176,4

Ejemplo 22:

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero
 15

La cetona Cet-2 (268 mg, 1,2 mmol) se disolvió junto con el azatriptofol Ind-1 (195 mg, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A continuación se efectuó la adición de ácido trifluorometanosulfónico (397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol), con lo que la preparación adoptó un color morado. Se agitó en total 40h a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento, la mezcla de la reacción se ajustó a pH 11 con NaOH 1N (8 ml) y se agitó 15 minutos. Así el color cambió a café claro y precipitó un sólido color café claro. El sólido (140 mg) se separó por succión y se lavó con metanol (5 ml). El producto se decoloró. Las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo sólido de color café se agitó con metanol (10 ml) durante 10 minutos, luego se separó por succión (58 mg) y se lavó con metanol (10 ml). Ambos sólidos eran idénticos y se reunieron (198 mg, 45%). El sólido (123 mg, 0,33 mmol) se calentó a ebullición en etanol (90 ml). A la solución turbia se le adicionó ácido cítrico (152 mg, 0,79 mmol) disuelto en etanol caliente (5 ml). La solución se tornó transparente. Se mantuvo en ebullición durante 5 minutos más, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío a aproximadamente la mitad de su volumen. A continuación la solución se agitó 20h a temperatura ambiente, precipitando un sedimento incoloro. Se separó por succión y se lavó con etanol (10 ml). El Ej. 22 se obtuvo con un rendimiento del 54% (1000 mg) y un punto de fusión de 278-283°C.
 20
 25
 30

¹H-RMN(400 MHz, CD₃OD)δ ppm: 1,75-1,99 (m, 4H), 2,03-2,36 (m, 8H), 2,36-2,78 (m, 8H), 3,85-4,05 (m, 2H), 6,91-7,04 (m, 1H), 7,16-7,34 (m, 2H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 1H), 8,04-8,15 (m, 1H), 11,51 (s, 1H)

Ejemplo 23:

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]; diastereoisómero apolar
 35

Ejemplo 24:

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]; diastereoisómero polar
4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)] (diastereoisómero apolar y polar)
 40

La cetona Cet-1 (267 mg, 1,23 mmol) y 5-azatriptofol, Ind-2, (200 mg, 1,23 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano absoluto (40 ml), se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (0,12 ml, 204 mg, 1,36 mmol) y se agitaron 16h a temperatura ambiente. En el matraz de reacción se depositó un aceite claro. Se adicionó nuevamente ácido trifluorometanosulfónico (0,12 ml, 204 mg, 1,36 mmol) y se calentó 5h a reflujo. La preparación se mezcló a temperatura ambiente con agua (30 ml) e hidróxido sódico 1N (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa fue extraída con 1,2-dicloroetano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo era un sólido de color beige (455 mg), que se separó mediante cromatografía [gel de sílice 60 (120 g); acetatode etilo/metanol 4:1 (500 ml), acetatode etilo/metanol 1:1 (500 ml), metanol (300 ml)]. El 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)] (principalmente diastereoisómero apolar) se obtuvo como un sólido incoloro con un rendimiento del 30% (133 mg). El diastereoisómero polar estaba contaminado (158 mg, 35%).
 45
 50

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]; diastereoisómero apolar (Ej. 23)
 55

El 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)] (principalmente diastereoisómero apolar) (120 mg, 0,332 mmol) se disolvió en etanol (15 ml) a 60°C y se mezcló con una

solución etanólica (2 ml) de ácido cítrico (140 mg, 0,73 mmol). Después de 22 h se adicionó dietil éter (20 ml). Después de 30 minutos el sólido incoloro se separó mediante filtración y se lavó con etanol/acetato de etilo 1:1 (3 ml) y dietil éter (2 ml). El Ej. 23 se obtuvo con un rendimiento del 56% (102 mg) y un punto de fusión de 273-277°C.

- 5 ¹H-RMN(300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,80-2,04 (m, 2H), 2,18-2,4 (m, 4H), 2,48 (s, 6H), 2,57 (dd, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 7,15-7,3 (m, 6H), 8,24 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 12,17 (s, 1H)

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]; diastereoisómero polar (Ej. 24)

- 10 El 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)] (diastereoisómero polar), contaminado, (140 mg, 0,38 mmol) se disolvió en etanol (7 ml) y se mezcló con ácido cítrico (163 mg, 0,85 mmol) disuelto en etanol (2 ml). Enseguida comenzó una precipitación. Después de 2h se separó mediante filtración un sólido incoloro (103 mg) y se lavó con etanol (2 x 2 ml) y dietil éter (2 ml). El filtrado se mezcló con dietil éter (10 ml), el sedimento que se produjo se separó y se lavó con dietil éter (2 x 2 ml) (38 mg). Las dos fracciones sólidas se reunieron y se mezclaron con hidróxido sódico y triclorometano (107 mg). El sólido resultante se mezcló en etanol (30 ml) con ácido cítrico (124 mg, 0,65 mmol) disuelto en etanol (3 ml). Después de 20 minutos se separó un sólido y se lavó con etanol (2 x 3 ml) y dietil éter (2 x 2 ml) (59 mg). El filtrado se mezcló con dietil éter (30 ml) y se agitó 16h a temperatura ambiente. Mediante filtración y lavado con dietil éter (2 x 2 ml) se aisló un sólido incoloro. Rendimiento (Ej. 24): 0,040 g (25%), punto de fusión de 122-127°C.

- 20 ¹H-RMN(300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,63 (t, 2H), 1,92 (d, 2H), 2,13-2,27 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,57 (dd, 4H), 2,68-2,83 (m, 4H), 3,99 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,49-7,63 (m, 3H), 7,66-7,73 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 11,50 (s, 1H)

Ejemplo 25:

- 25 **Citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; diastereoisómero apolar**

Ejemplo 26:

- 30 **Citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; diastereoisómero polar**
Citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; (diastereoisómero apolar y polar)

- 35 La cetona Cet-9 (462 mg, 2,34 mmol) se disolvió junto con el azatriptofol Ind-1 (380 mg, 2,34 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). A continuación se efectuó la adición de ácido trifluorometanosulfónico (773 mg, 0,457 ml, 5,15 mmol), con lo que la preparación cambió de color. Se agitó en total 4d a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento, la mezcla de la reacción se mezcló con agua (10 ml), se ajustó a pH 11 con NaOH 1N (10 ml) y se agitó 15 minutos. A continuación se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo aceitoso de color café se mezcló con metanol (10 ml), precipitando un sólido incoloro. Éste se separó por succión y se lavó con metanol (10 ml). Era 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereoisómero apolar) (39 mg, 5%, ligeramente contaminado). La leña madre se concentró y se separó mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo (1.200 ml), acetato de etilo/metanol 4:1 (500 ml), 1:1 (500 ml)]. Se obtuvo un sólido amarillo (239 mg) que se agitó intensamente durante 30 minutos con cloroformo (25 ml), NaOH 1N (5 ml) y agua (10 ml). A continuación se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo semisólido amarillo (230 mg, 30%) era el diastereoisómero polar, que contenía aproximadamente un 24% del producto principalmente apolar. La separación se llevó a cabo por formación del citrato.

Citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; diastereoisómero apolar (Ej. 25)

- 50 El 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (principalmente diastereoisómero apolar) (27 mg, 0,08 mmol) se disolvió con ligero calentamiento en etanol (20 ml) y se mezcló con ácido cítrico (37 mg, 0,192 mmol) disuelto en etanol caliente (5 ml). Después agitar 20h a temperatura ambiente, la solución transparente se concentró casi completamente y se mezcló con dietil éter (5 ml). Comenzó a precipitar un sólido incoloro. Éste se separó mediante succión. Rendimiento (Ej. 25): 38 mg (88%). Punto de fusión: 86-92°C.

- 55 **Citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; diastereoisómero polar (Ej. 26)**

El 4-butiril-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereoisómero polar) (contaminado con el diastereoisómero apolar, 230 mg, 0,67 mmol) se disolvió con ligero calentamiento en etanol (20 ml) y se mezcló con ácido cítrico (310 mg, 1,62 mmol) disuelto en etanol caliente (5 ml). Después agitar una hora a temperatura ambiente, la solución transparente se concentró a aproximadamente un tercio de su volumen y se mezcló con dietil éter (10 ml). Comenzó a precipitar un sólido incoloro. Éste se separó por succión. Rendimiento (Ej. 26: 91 mg (25%). Punto de fusión: 95-103°C.

Ejemplo 27:**Citrato (1:1) de 4-bencil-4-morfolin-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

La cetona Cet-13 (0,593 g, 2,17 mmol) se preparó junto con el Ind-3 (0,5 g, 2,17 mmol) en diclorometano (11 ml) ultra-anhídrico. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,68 ml, 8,69 mmol). La preparación se calentó 10 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con una disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl, y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido esponjoso que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice KG 60; diclorometano:acetato de etilo = 9:1), dando 4-bencil-4-morfolin-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-ndol)] (0,12 g, 8,2%) como un sólido color crema. El sólido (0,120 g, 0,25 mmol) se disolvió en etanol caliente (15 ml) y se mezcló con ácido cítrico (0,051 g) y con dietil éter (10 ml). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El residuo se cristalizó con n-hexano/etanol (10 ml; 9,5:0,5). El sólido se separó por succión y se secó al alto vacío a 60°C.

Ejemplo 28:

Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

La cetona Cet-1 (0,283 g, 1,30 mmol) se preparó junto con el Ind-3 (0,3 g, 1,30 mmol) en diclorometano (3,4 ml) ultra-anhídrico. El recipiente de microondas se cerró con un septum y se enjuagó con nitrógeno. A continuación se efectuó una adición rápida de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,01 ml, 5,2 mmol). La preparación se calentó 10 minutos a 120°C en el microondas. A continuación la mezcla de reacción se mezcló con una disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl, y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración del desecante, el disolvente se eliminó en el evaporador rotativo. El sólido esponjoso que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice KG 60; diclorometano:metanol = 9:1). (0,116 g, 20,7%). Para precipitar el citrato, el sólido (0,100 g, 0,23 mmol) se disolvió en etanol caliente (2 ml) y se mezcló con ácido cítrico (0,058 g) y con dietil éter (45 ml). La solución se agitó nuevamente 1h a temperatura ambiente. El sólido se separó por succión y se secó 5 h al alto vacío a 60°C. Rendimiento (Ej. 28): 0,108 g (75%)

Ejemplo 29:

Citrato (1:1) de 4-(acetidin-1-il)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero

La cetona Cet-15 (275 mg, 1,2 mmol) se disolvió junto con el azatriptofol Ind-1 (195 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (30 ml). A continuación se efectuó la adición de ácido trifluorometanosulfónico (397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol), con lo que la preparación adoptó un color oscuro. Se agitó 20h a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento, la mezcla de reacción se mezcló con NaOH 1N (10 ml) y agua (10 ml) y se agitó 10 minutos. El color cambió de rojo oscuro a café claro. Las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo un sólido amarillo, que se agitó 10 minutos con diclorometano (5 ml), luego se separó por succión y se lavó con diclorometano (5 ml) (116 mg, 26%, diastereoisómero puro, punto de fusión 269-274°C). El sólido (101 mg, 0,27 mmol) se calentó a ebullición en etanol (60 ml). A la solución turbia se adicionó ácido cítrico (125 mg, 0,65 mmol) disuelto en etanol caliente (5 ml). La solución se tornó transparente. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la solución se concentró a aproximadamente 3 ml y se mezcló con dietil éter (5 ml) hasta cristalización. El sedimento incoloro que precipitó se separó por succión y se lavó con dietil éter (5 ml). Rendimiento (Ej. 29): 80 mg (53%); Punto de fusión 208-212°C.

¹H-RMN(300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,50-1,81 (m, 2H), 1,81-2,04 (m, 4H), 2,04-2,25 (m, 2H), 2,30-2,50 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 26,01, 15,16 Hz, 4H), 2,64-2,77 (m, 2H), 3,47-3,77 (m, 4H), 3,97 (t, J = 5,08 Hz, 2H), 6,89-7,07 (m, 1H), 7,46-7,89 (m, 6H), 8,00-8,16 (m, 1H), 11,44 (s, 1H); ¹³C-RMN(101 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 15,3, 21,6, 24,2, 30,6, 44,0, 47,6, 59,0, 62,8, 71,1, 71,3, 104,2, 114,9, 118,6, 125,5, 128,5, 128,9, 132,3, 138,8,

141,8, 148,5, 171,1, 176,5

Ejemplo 30:**Citrato (2:1) de 4-butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

- 5 La cetona Cet-16 (268 mg, 1,2 mmol) y el 7-azatriptofol (Ind-1, 195 mg, 1,2 mmol) se disolvieron en dicloroetano absoluto (40 ml) y se mezclaron con ácido trifluorometanosulfónico (0,117 ml, 198 mg, 1,32 mmol) y se agitaron 3d a temperatura ambiente. Se calentó 7h a 80°C (temperatura de baño), luego se
- 10 adicionó ácido trifluorometanosulfónico (0.117 ml, 198 mg, 1,32 mmol) y se agitó 8h a 80°C. La mezcla se agito 5 días más a temperatura ambiente. La preparación se mezcló con agua (15 ml) e hidróxido sódico 1N (5 ml) y se agitó 15 minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo fue un
- 15 sólido de color beige (424 mg) que se incorporó en acetato de etilo/metanol 4:1 (3 ml). Comenzó a precipitar un sólido incoloro. Se adicionó acetato de etilo (5 ml) y el sólido se separó mediante filtración. Se obtuvo 4-butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereoisómero puro) con un rendimiento del 12% (52 mg) y un punto de fusión de 246-250°C. El filtrado se concentró y se separó mediante cromatografía [gel de sílice 60 (50 g); acetato de etilo/metanol 4:1 (500 ml), metanol (200 ml)], obteniéndose producto adicional (107 mg, 24%). El sólido (91 mg, 0,247 mmol) se disolvió a 30°C en
- 20 etanol (7 ml) y se mezcló con una solución etanólica de ácido cítrico (105 mg, 0,545 mmol, 3 ml). Después de 2h, la solución se mezcló con etil éter (50 ml) y se agitó 2d a temperatura ambiente. Se obtuvo un sedimento de color café claro que se separó mediante filtración (50 mg). El filtrado se concentró, se incorporó en etanol (1 ml), se mezcló con dietil éter (20 ml) y se agitó 30 minutos. Precipitó así un sólido incoloro, que se filtró y se lavó con dietil éter (2 x 2 ml) (50 mg). Ambos sólidos eran idénticos. Rendimiento (Ej. 30): 0,100 g (54%)

¹H-RMN(300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,02 (t, 3H), 1,25-1,53 (m, 5H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,79-2,08 (m, 15H), 2,58-2,74 (m, 6H), 3,93 (t, 2H), 6,99-7,07 (m, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 1H)

25 **Ejemplo 31:****Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]-7-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

- El Ind-4 (258 mg, 1,2 mmol) se disolvió bajo atmósfera de argón junto con la cetona Cet-1 (261 mg, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano absoluto (24 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,44 ml, 4,96 mmol). La
- 30 preparación se agito 1h a 150°C en el microondas. Para el acondicionamiento, la solución de reacción se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se agitó otros 15 minutos. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentraron. El producto crudo (346 mg, espuma amarilla) obtenido se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (20 g);
- 35 ciclohexano/acetato de etilo 4:1 (500 ml), ciclohexano/acetato de etilo 1:1 (1000 ml)]. El 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]-7-azaindol)] se obtuvo como un sólido color beige (87 mg, 19%, punto de fusión: 246-253°C, diastereoisómero puro). De la fase acuosa precipitó durante la noche producto adicional. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 0,5 ml) y con metanol (2 x 0,5 ml) (51 mg, 11% de sólido color beige, punto de fusión 262-267°C). El 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]-7-azaindol)] (135 mg, 0,358 mmol, diastereoisómero puro) se disolvió en
- 40 diclorometano (6 ml) y se mezcló con ácido cítrico (78 mg, 0,406 mmol) disuelto en acetato de etilo (12 ml). Durante la adición del ácido precipitó un sedimento. A continuación la mezcla se agitó 17h a 23°C, luego se filtró y el sedimento se lavó con acetato de etilo (3 x 0,5 ml). Rendimiento (Ej. 31): 188 mg (92%), sólido blanco; Punto de fusión: 130-136°C.

- 45 ¹H-RMN(400 MHz, CD₃OD)δ ppm: 2,01-2,15 (m, 4H), 2,52-2,71 (m, 7H), 2,71-2,90 (m, 5H), 2,90-3,05 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 7,02, 4,86 Hz, 1H), 7,59-7,72 (m, 3H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 1H), 8,08 (d, J = 4,40 Hz, 1H); ¹³C-RMN(101 MHz, CD₃OD)δ ppm: 24,4, 25,2, 28,4, 34,9, 38,4, 44,7, 45,4, 70,5, 74,2, 110,0, 116,4, 121,9, 127,9, 130,7, 130,8, 130,9, 131,5, 138,8, 143,1, 148,6, 174,7, 179,0

Ejemplo 32:

- 50 **Citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidrotiopirano[3,4-b]-5-azaindol)]; 1 diastereoisómero**

- El Ind-4 (430 mg, 2,0 mmol) se disolvió bajo atmósfera de argón junto con la cetona Cet-1 (431 mg, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano absoluto (25 ml) y se mezcló con ácido trifluorometanosulfónico (0,533 ml, 6,0 mmol). La
- 55 preparación se agito 1h a 150°C en el microondas. Para el acondicionamiento, la solución de reacción se mezcló con una disolución de hidróxido sodio 1N (20 ml). La mezcla se agitó otros 15 minutos. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentraron. El producto crudo (715 mg, sólido color café) obtenido se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60 (30 g); ciclohexano/acetato de etilo

4:1 (500 ml), ciclohexano/acetato de etilo 2:1 (600 ml), acetato de etilo/metanol 100:1 (1000 ml), acetato de etilo/metanol 5:1 (600 ml)]. El 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano-[3,4-b]-5-azaindol)] se obtuvo como un sólido casi blanco (320 mg, 42%, punto de fusión: 163-168°C, diastereoisómero puro). El sólido (233 mg, 0,617 mmol) se disolvió en isopropanol caliente (10 ml) y se mezcló con ácido cítrico (130 mg, 0,677 mmol) disuelto en isopropanol caliente (10 ml). Durante la adición del ácido precipitó un sedimento. A continuación la mezcla se agitó 2h a 5°C, luego se filtró y el sedimento se lavó con isopropanol (2 x 0,5 ml) y acetona (3 x 0,5 ml). Rendimiento (Ej. 32): 350 mg (97%), sólido blanco; Punto de fusión: 132-140°C.

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,04 (d, J = 5,87 Hz, 1,5H), 1,82-2,03 (m, 4H), 2,16-2,39 (m, 7H), 2,49-2,70 (m, 5H), 2,75-2,91 (m, 2H), 2,91-3,14 (m, 4H), 3,68-3,86 (m, 0,25H), 7,24-7,44 (m, 1H), 7,44-7,84 (m, 5H), 8,07-8,27 (m, 1H), 8,74-8,94 (m, 1H), 11,47 (s, ancho, 1 H); ¹³C-RMN(101 MHz, CD₃OD)δ ppm: 23,3, 23,5, 25,4, 27,4, 33,4, 37,5, 44,0, 44,6, 62,0, 65,3, 71,5, 107,1, 109,8, 123,8, 126,6, 127,5, 128,6, 128,7,131,9, 136,7, 138,1, 139,3,140,4, 171,3, 176,5

Ejemplo 33:

15 **Citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; diaster. polar**

Ejemplo 34:

20 **Citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; diaster. apolar**

20 **Citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; (diaster. apolar y polar)**

La cetona Cet-17 (250 mg, 1,2 mmol) y el 7-azatriptofol (Ind-1, 195 mg, 1,2 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano absoluto (30 ml) y bajo atmósfera de argón se mezclaron con ácido metanosulfónico (0,467 ml, 692 mg, 7,1 mmol). Después de 17h, la preparación se agitó 7h a una temperatura de baño de 90°C y 15h a 75°C. La mezcla de reacción se mezcló con hidróxido sódico 1N (15 ml) y agua (10 ml), y se agitó 15 minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo era un sólido color beige que se incorporó en acetato de etilo (5 ml). Así comenzó a precipitar un sólido incoloro, que se separó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (2 ml). Se obtuvo 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] como mezcla de diastereoisómeros (130 mg). El filtrado se concentró y se separó por cromatografía [gel de sílice 60 (30 g); acetato de etilo/metanol 6:1 (700 ml)] (220 mg, sólido incoloro, mezcla de diastereoisómeros). Ambas fracciones se volvieron a cromatografiar [gel de sílice 60 (20 g); cloroformo/metanol 30:1 (500 ml)] obteniéndose así 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereoisómero apolar) con un rendimiento del 40% (164 mg) como un sólido incoloro y con un punto de fusión de 282-287°C. El diastereoisómero polar se obtuvo con un rendimiento del 11% (48 mg) y con un punto de fusión de 285-289°C.

Citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; diaster. polar (Ej. 33)

40 El 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano-[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereoisómero polar) (48 mg, 0,136 mmol) se disolvió con calentamiento en etanol (20 ml) y se mezcló con ácido cítrico (58 mg, 0,3 mmol) disuelto en etanol (2 ml). Después de agitar 3d a temperatura ambiente, la solución transparente se concentró casi por completo y el residuo se mezcló con dietil éter (5 ml) hasta cristalización. Rendimiento (Ej. 33): 71 mg (96%), sólido incoloro; Punto de fusión: 90-93°C.

45 ¹H-RMN(300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,72-1,92 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,07-2,19 (m, 4H), 2,56-2,83 (m, 10H), 3,91 (t, J = 5,17 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 6,94-7,09 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 8,10-8,22 (m, 1H), 11,35 (s, 1H); ¹³C-RMN(101 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 21,7, 27,0, 28,9, 29,0, 37,2, 42,8, 55,4, 59,1, 70,7, 72,3, 104,1, 115,0, 118,7, 125,7, 139,8, 141,8, 148,2, 148,9, 158,1, 171,2, 174,7

50 **4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)], diastereoisómero apolar (Ej. 34)**

55 El 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano-[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereoisómero polar) (149 mg, 0,423 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y se mezcló con ácido cítrico (179 mg, 0,93 mmol) disuelto en etanol (2 ml). Después de agitar 3d a temperatura ambiente, fue posible separar por succión el citrato 8K/9K como un sólido incoloro. Rendimiento (Ej. 34): 74 mg, (91%); Punto de fusión: 192-193°C.

¹H-RMN(300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,80-2,10 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,52-2,77 (m, 8H), 3,95 (t, J = 5,27 Hz,

3H), 4,08 (s, 3H), 6,93-7,04 (m, 1H), 7,73-7,83 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,06-8,16 (m, 1H), 11,41 (s, 1H); ¹³C-RMN(101 MHz, CD₃OD)δ ppm: 21,7, 27,7, 29,0, 31,2, 38,0, 38,9, 43,4, 57,0, 59,0, 71,2, 71,8, 104,1, 114,9, 118,6, 125,5, 139,2, 141,8, 148,5, 149,3, 152,4, 171,2, 175,7

Investigaciones sobre la efectividad de los compuestos según la invención

5 *Medición del enlace a ORL1*

Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se examinaron en un ensayo de enlace al receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de endayo se llevó a cabo de acuerdo al método propuesto por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, páginas 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ fue de 0,5 nM en estos ensayos. Los ensayos de enlace se llevaron a cabo con respectivamente 20 µg de proteína de membrana por cada preparación de 200 µl en Hepes 50 mM, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂ y 1 mM de EDTA. El enlace al receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Friburgo) mediante incubación de la preparación durante una hora a temperatura ambiente y subsiguiente medición en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 como valor K_i ó en % de inhibición a c = 1 µM.

Medición del enlace a µ

La afinidad por el receptor opioide µ humano se determinó en una preparación homogénea en placas de microtitulación. Para ello, se incubaron series diluidas del respectivo derivado sustituido de ciclohexil-1,4-diamina a analizar 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 de opioide µ humano (membrana receptora RB-HOM - preparación de la Cía. NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radioactivo [³H]-naloxona (NET719, Cía. NEN, Zaventem, Bélgica) así como de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA de aglutinina de germen de trigo de la Cía. Amersham/Pharmacia, Friburgo, Alemania) en un volumen total de 250 µl durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como regulador de incubación se utilizaron 50 mmol/l de tris-HCl complementado con un 0,05% en peso de azida de sodio y con 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar el enlace no específico se agregaron adicionalmente 25 µmol/l de naloxona. Transcurrido el tiempo de incubación de 90 minutos, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se midió en un contador β (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Friburgo, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radioactivo de su enlace al receptor opioide µ humano a una concentración de las sustancias de ensayo de 1 µmol/l, y se indicó como inhibición porcentual (% de inhibición) del enlace específico. A partir del desplazamiento porcentual a diferentes concentraciones de los compuestos a analizar de fórmula general I, se calcularon en parte las concentraciones de inhibición IC₅₀ que tienen por efecto un desplazamiento del 50 por ciento del ligando radioactivo. Mediante conversión con la relación de Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo.

Prueba de analgesia en el ensayo de Tail-flick en el ratón

Los ratones se disponen individualmente en jaulas de observación y la base de la cola se expone a un rayo térmico 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 desde la conexión de la lámpara hasta la repentina retirada de la cola (latencia de dolor) era de 3 a 5 segundos en ratones no tratados. Antes de aplicar las soluciones que contienen el compuesto según la invención y las respectivas soluciones comparativas, los ratones se sometieron a dos pruebas previas en cinco minutos, y el valor medio de estas mediciones se calculó como valor medio previo al ensayo.

Las soluciones del compuesto de fórmula general I según la invención así como las soluciones comparativas se administraron entonces vía intravenosa. La medición del dolor se llevo a cabo en cada caso 10, 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como un aumento de la latencia del dolor (% del máximo efecto anti-nociceptivo posible) de acuerdo a la fórmula siguiente:

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

donde T₀ es el tiempo de latencia antes de la administración y T₁ el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia, T₂ es el tiempo máximo de exposición (12 s).

Prueba de analgesia en el ensayo de Tail-flick en la rata

La actividad analgésica de los compuestos de ensayo se analizó en el ensayo de rayo quemante (Tail-Flick) en la rata según el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Ex. Ther. 72, 74-79 (1941)). Para ello, se emplearon ratas hembra Sprague Dawley con un peso entre 134 y 189 g. Los animales se colocaron en jaulas de observación individuales y la base de la cola se expuso a un rayo térmico enfocado de una lámpara

- (tipo Tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de manera que el tiempo desde la conexión de la lámpara hasta la repentina retirada de la cola (latencia de dolor) era de 2,5-5 segundos en los animales no tratados. Antes de administrar un compuesto de ensayo, los animales se sometieron a dos pruebas previas en 30 minutos, y el valor medio de estas mediciones se calculó como valor medio previo a la prueba. La medición del dolor se llevo a cabo 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como aumento de la latencia de dolor (% MPE) de acuerdo con la fórmula:

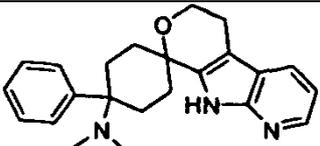
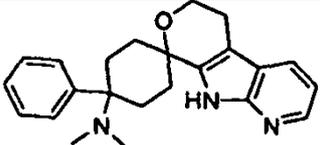
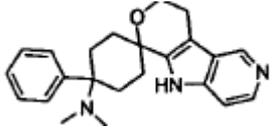
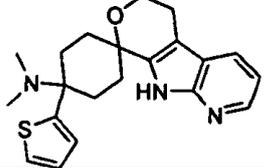
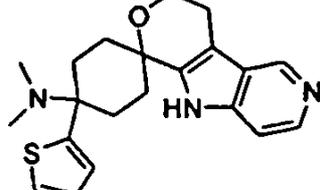
$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

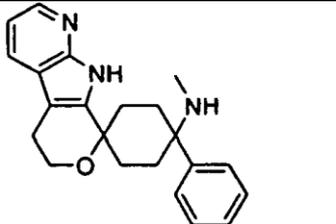
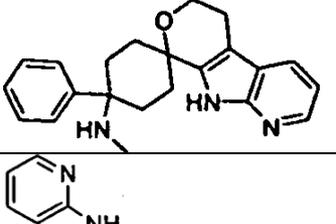
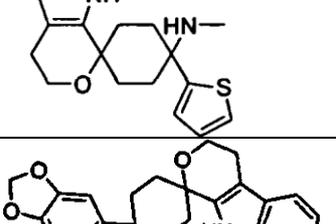
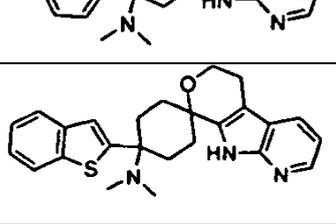
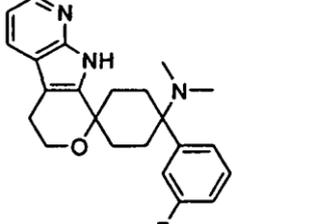
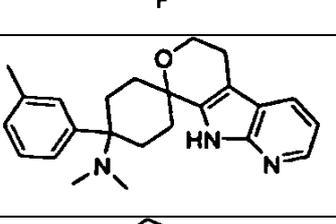
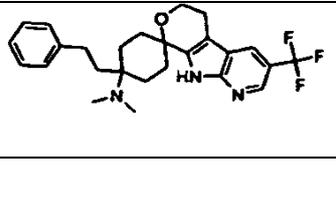
- donde T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración y T_1 el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia, T_2 es el tiempo máximo de exposición (12 s).

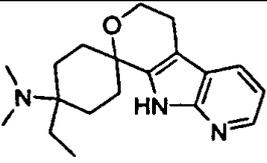
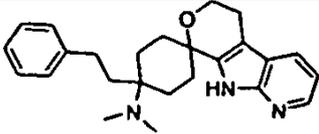
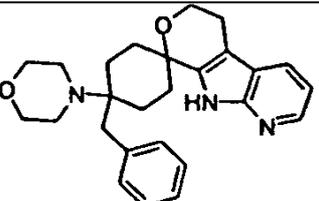
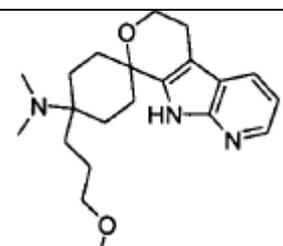
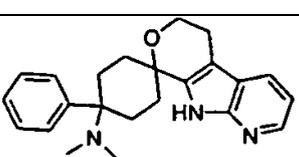
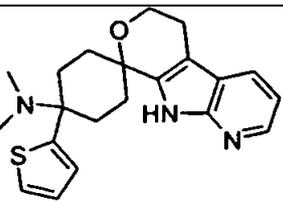
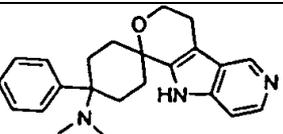
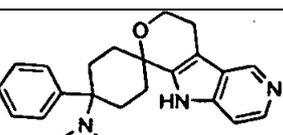
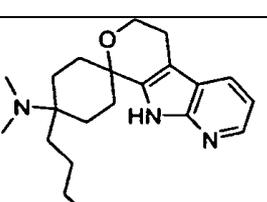
Para determinar la dependencia de la dosis, el respectivo compuesto de ensayo se aplicó en 3-5 dosis que se incrementaron en forma logarítmica, las cuales en cada caso incluyeron la dosis umbral y la dosis efectiva máxima, se determinaron los valores ED_{50} con ayuda de un análisis de regresión. El cálculo de ED_{50} se efectuó en el punto de efecto máximo, 20 minutos después de la aplicación intravenosa de la sustancia.

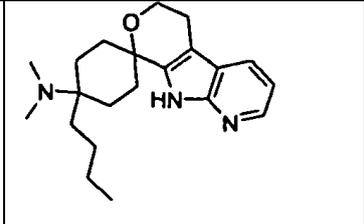
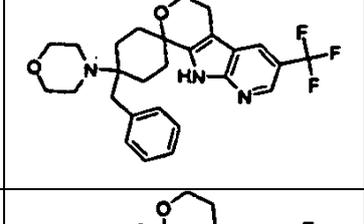
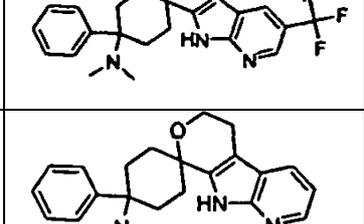
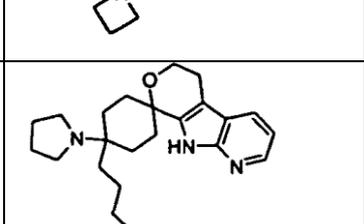
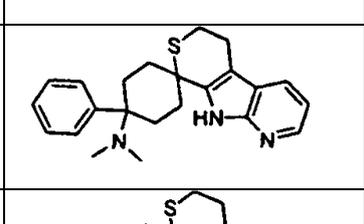
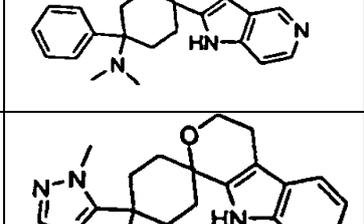
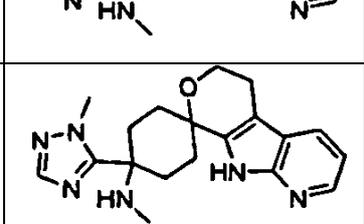
- La siguiente tabla reproduce los compuestos ejemplares como bases, sin indicar de qué diastereoisómero se trata; en aquellos casos en que el compuesto ejemplar se elaboró como sal o se aisló un diastereoisómero polar y no polar, esto se puede desprender de la respectiva descripción de la síntesis.

Los valores K_i determinados se indican en la tabla siguiente. No se determinaron valores K_i para todos los compuestos. Ilustrativamente se analizaron dos compuestos en el ensayo Tail-flick.

Ejemplo	Estructura (opcionalmente sin contra-ión y diaester,)	Receptor ORL1 K_i (μm)	Receptor opioide μ K_i (μm)	Tail-flick
1		0,0147	0,0123	
2		0,0053	0,0044	Rata, i.v, ED_{50} : 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$
3		0,0197	0,0147	
4		0,0060	0,0118	Ratón, i.v. 72% MPE a 464 $\mu\text{g}/\text{kg}$
5		0,1800	0,3033	

6		0,0237	0,0250	
7		2,3950	0,6367	
8		0,0657	0,0483	
9		0,1533	0,0773	
10			0,0567	
12		0,06883	0,0317	
13		0,2800	0,0817	
14				
15			0,0380	

17		0,0870	0,0010	
18		0,6633	0,0014	
19			2,9067	
20			0,0835	
21		0,0280	0,0190	
22		0,0167	0,0337	
23		0,0023	0,0019	
24				
25			0,0006	

26			0,0061	
27				
28		2,6367	0,6375	
29				
30				
31				
32				
33				
34				

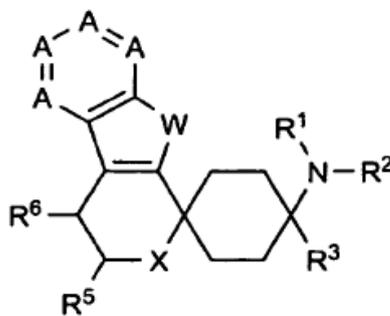
Solución parenteral de un derivado espirocíclico según la invención

3 g de un derivado azaindol espirocíclico según la invención, en este caso del Ejemplo 1, se disuelve a temperatura ambiente en 1 l de agua para inyección y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa anhidra para inyección.

5

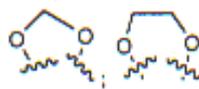
REIVINDICACIONES

1. Derivados azaindol espirocíclicos de fórmula general I

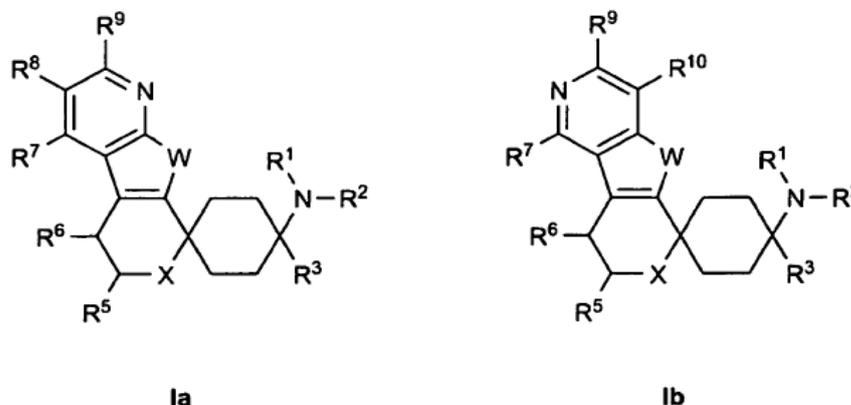


I

- 5 donde
- A representa N ó CR⁷⁻¹⁰, donde A representa N al menos una vez y como máximo dos veces,
- W representa NR⁴,
- X representa NR¹⁷, O ó S
- 10 R¹ y R² representan, independientemente uno de otro, H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;
- 15 o los grupos R¹ y R² representan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ ó (CH₂)₃₋₆, donde que R¹¹ es H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)alquilo(C₁₋₅), en cada caso sustituido o no sustituido;
- 20 R³ representa alquilo(C₁₋₈), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso no sustituido o mono o polisustituido;
- 25 R⁴ representa H; alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; COR¹²; SO₂R¹²;
- 30 donde R¹² es H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), 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(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;
- 35 R⁵ representa =O; H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituido o mono o polisustituido;
- 40 R⁶ representa H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituido o mono o polisustituido;
- 45 o R⁵ y R⁶ significan juntos (CH₂)_n, con n = 2, 3, 4, 5 ó 6, donde opcionalmente algunos átomos de hidrógeno individuales también pueden sustituirse por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN ó alquilo(C₁₋₅); R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo(C₁₋₅), cicloalquilo(C₃₋₈), no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituido o mono o polisustituido;
- 50 donde R¹³ significa H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituido o mono o polisustituido;

- polisustituido;
 R^{14} y R^{15} significan, independientemente uno de otro, H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituido o mono o polisustituido;
 5 o R^{14} y R^{15} juntos constituyen CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ ó (CH₂)₃₋₆, donde R^{16} significa H; alquilo(C₁₋₅), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;
 10 R^{17} representa H; alquilo(C₁₋₈), saturado o insaturado, lineal o ramificado; COR¹² o SO₂R¹², en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente aceptables.
2. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizados porque los alquilos(C₁₋₈), alquilos(C₁₋₅), alquilos(C₁₋₃) o alquilenos(C₂₋₃) y los grupos cicloalquilo(C₃₋₈) mencionados pueden en cada caso estar mono o polisustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, alquilo(C₁₋₆);
 15 los grupos arilo o heteroarilo mencionados pueden estar en cada caso mono o polisustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆),
 20  o fenoxi;
 6), CF₃, OCF₃, alquilo(C₁₋₆);
3. Derivados azaindol espirocíclicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan H; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido; ó los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan CH₂-CH₂-OCH₂-CH₂, CH₂-CH₂-NR¹¹CH₂-CH₂ ó (CH₂)₃₋₆, siendo R^{11} H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, lineal o ramificado, mono o polisustituido.
 25
4. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 3, caracterizados porque R^1 y R^2 representan CH₃.
 30
5. Derivados azaindol espirocíclicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^3 significa propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxodanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, triazolilo o benzotiofenilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, furilo o tiofenilo unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃) lineal saturado, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido.
 35
6. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 5, caracterizados porque R^3 significa butilo, etilo, 3-metoxipropilo, benzotiofenilo, fenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorfenilo, benzo[1,3]-dioxolilo, bencilo, 1-metil-1,2,4-triazolilo, tienilo o fenetilo.
 40
7. Derivados azaindol espirocíclicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^5 representa H, alquilo(C₁₋₅) lineal o ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, o COOR¹³.
 45
8. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 7, caracterizados porque R^5 significa H.
9. Derivados azaindol espirocíclicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^6 representa H, alquilo(C₁₋₅), arilo o arilo unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃).
 50
10. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 9, caracterizados porque R^6 representa H.
11. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, H; metilo, etilo, propilo, butilo; piridilo, O-bencilo, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ o N(CH₃)₂ o NO₂.
12. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 11, caracterizados porque R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H.

13. Derivados azaindol espirocíclicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, caracterizados porque la fórmula general I adopta el significado de una de las fórmulas generales la ó lb



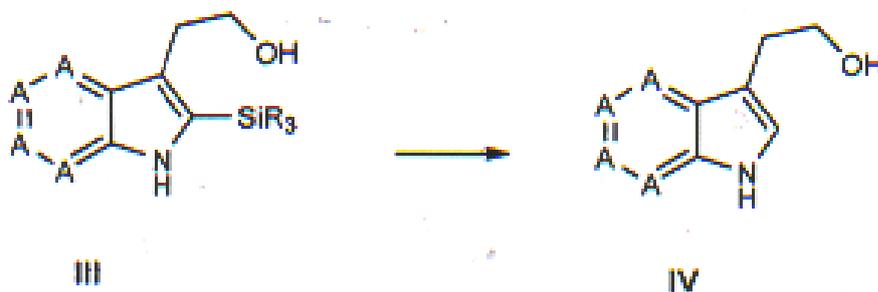
y los grupos X y W así como R¹ - R¹⁰ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 - 12.

- 5 14. Derivados azaindol espirocíclicos según la reivindicación 1, caracterizados porque pertenecen al grupo
- (1) 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]
 - (2) metansulfonato de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - 10 (3) 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]
 - (4) metansulfonato de 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (5) 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro-[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)]
 - 15 (6) citrato (4:3) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (7) citrato (1:1) de 4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (8) citrato (4:3) de 4-(metilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - 20 (9) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (10) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(benzotiofen-2-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (12) citrato (4:3) de 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - 25 (13) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(3-metilfenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (14) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro-[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - 30 (15) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenilet-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluoro-metil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (17) citrato (2:3) de 4-(dimetilamino)-4-etil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - 35 (18) citrato (2:3) de 4-(dimetilamino)-4-fenilet-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (19) citrato (1:1) de 4-bencil-4-morfolin-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (20) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - 40 (21) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (22) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 - (23) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)];
 - 45 (24) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)];
 - (25) citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-

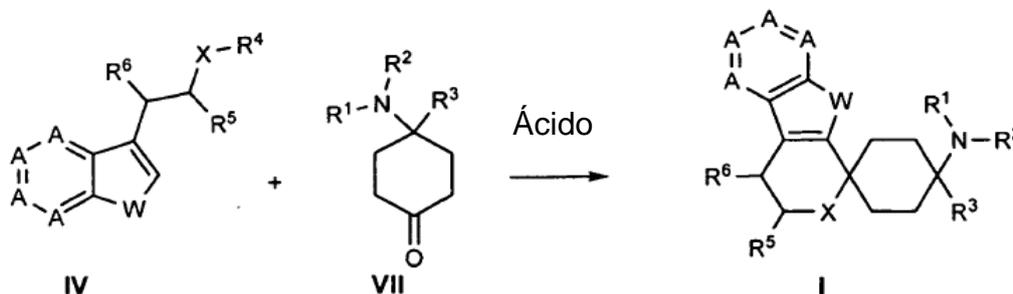
- azaindol];
 (26) citrato (1:1) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 (27) citrato (1:1) de 4-bencil-4-morfolin-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 5 (28) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 (29) citrato (1:1) de 4-(acetidin-1-il)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 10 (30) citrato (2:1) de 4-butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 (31) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 (32) citrato (1:1) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-5-azaindol)];
 15 (33) citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];
 (34) citrato (1:1) de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)];

20 en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente aceptables.

15. Procedimiento para producir los derivados azaindol espirocíclicos de fórmula general I, caracterizado porque en un medio de reacción, en presencia de fluoruro o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico, preferiblemente HCl, ácido acético, ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro, a una temperatura de preferiblemente -70°C a 300°C, los compuestos de fórmula general III se transforman en los compuestos de fórmula general IV



30 los cuales a continuación se hacen reaccionar, mediante la adición de al menos un ácido orgánico o de sus trimetilsilil ésteres, o de un ácido inorgánico, o mediante la adición de al menos una sal de un metal de transición, con las cetonas de fórmula general VII



35 en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, por ejemplo diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, dietil éter o nitroetano, a temperaturas de 0 a 150°C, opcionalmente utilizando microondas.

16. Medicamento que contiene al menos un derivado azaindol sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque en cada caso se encuentra en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diaestereoisómeros, en forma de mezcla, en cualquiera proporción de mezcla; en forma de ácidos o bases o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos, opcionalmente junto con aditivos y/o coadyuvantes adecuados y/u opcionalmente otros principios activos adicionales.

- 5 **17.** Utilización de un derivado azaindol sustituido según la reivindicación 1, en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diaestereoisómeros, en forma de mezcla, en cualquiera proporción de mezcla; en forma de ácidos o bases o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.
- 10 **18.** Utilización de un derivado azaindol sustituido según la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), eventos inflamatorios, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta de alimentos, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria y como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico y para ser coadministrado en el caso de un tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, la ansiolisis, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de síntomas de desintoxicación y/o para reducir el potencial de adicción a los opioides.
- 15