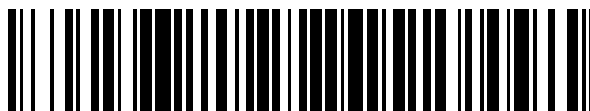


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 530**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2013** **PCT/EP2013/051328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013** **WO13110698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2013** **E 13702004 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017** **EP 2807169**

54 Título: **Pirano y furanoquinolinas sustituidas, su preparación y uso como medicamentos**

30 Prioridad:

24.01.2012 EP 12382020

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

28.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DIAZ-FERNÁNDEZ, JOSÉ-LUIS y
CHRISTMANN, UTE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 627 530 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

Pirano y furanoquinolinas sustituidas, su preparación y uso como medicamentos.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas pirano y furanoquinolinas sustituidas que tienen una gran afinidad por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1, así como también al proceso para la preparación de las mismas, a las composiciones que las comprenden y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 En los últimos años, la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha beneficiado en gran medida de una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de los receptores sigma, se ha presentado evidencia de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de

15 Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha informado que el ligando conocido del receptor sigma, rimcazol, clínicamente exhibe efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrógiros de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

20 «El/los receptor/es sigma», según se usa en la presente solicitud, se conocen y se definen utilizando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las de las familias de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otros neurotransmisores o receptores hormonales conocidas (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

25 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que se pueden distinguir mediante isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoactivos. SKF 10047 tiene una afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y tiene una afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

30 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en diversos tejidos de mamíferos adultos (p. ej., sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tracto gastrointestinal), así como también en el desarrollo embrionario desde sus etapas iniciales y, aparentemente, participa en una gran cantidad de funciones fisiológicas. Se ha descrito su elevada afinidad por diversos productos farmacéuticos, tales como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 ha suscitado gran interés en la farmacología en virtud de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con la analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser et al (1991) Neurotransmissions 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) Pharmaceutica Acta Helvetiae 74: 211-218].

35

40 El receptor sigma-2 también se expresa en diversos tejidos de mamíferos adultos (p. ej., sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endócrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes en una nueva vía de apoptosis que puede tener un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta vía parece constar de receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y la mitocondria, que también tienen la capacidad de liberar calcio desde estos orgánulos. Las señales de calcio se pueden utilizar en la vía de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

45 Los agonistas de los receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión del ARNm de p-glicoproteína, de manera que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que los agonistas de receptores sigma-2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumores mamarios resistentes a los agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico.

50 Por lo tanto, los agonistas de receptores sigma-2 se pueden utilizar como agentes antineoplásicos en dosis que inducen la apoptosis o en dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, de esta manera se posibilita el uso de dosis más bajas del agente antineoplásico y se reducen de forma significativa sus efectos adversos.

Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden prevenir los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se halló que los antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos debilitantes de la discinesia tardía que se presenta en pacientes debido al tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2

5 también parecen tener un papel en determinados trastornos degenerativos en los cuales podría ser útil bloquear estos receptores.

Los ligandos sigma endógenos son desconocidos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos de fármacos mediados por sitios sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta, neuroprotección, conducta y conocimiento de neurotransmisores (Quirion, R. et al. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han sugerido que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmáticos de la cascada de transducción de señal. Los fármacos señalados como ligandos sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, el sistema inmunitario y endócrino ha sugerido una probabilidad de que puedan servir como enlace entre los tres sistemas.

10 En razón de las potenciales aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se han hecho grandes esfuerzos para hallar ligandos selectivos. Se ha informado sobre diferentes ligandos de receptor sigma.

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/098961 describe derivados de 4,5,6,7 tetrahydrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica sobre el receptor sigma.

20 Además, se describieron derivados de espiro[benzopiran] o espiro[benzofuran] en EP1847542, así como también derivados de pirazol (EP1634873) con actividad farmacológica sobre receptores sigma.

WO2009071657 también informa sobre compuestos tricíclicos triazólicos que tienen buena actividad sobre receptores sigma.

25 Aunque se han descrito algunas pirano y furanoquinolinas en la técnica anterior, por ejemplo, Schiemann K. et al [WO200506735; Bioorganic & Medicinal Chemistry letters (2010), 20(5):1491-1495], Zhou Z. et al. [European Journal of Organic Chemistry (2007), (31):5265-5269], More S.V. et al [Synlett (2006), (9):1399-1403] o Katritzky A.R. et al [Journal of Organic Chemistry (1997), 62(23):8210-8214], ninguna de estas referencias describe las pirano y furanoquinolinas de la presente invención. Además, ninguna de estas referencias sugiere que las pirano y furanoquinolinas pueden tener actividad sobre los receptores sigma.

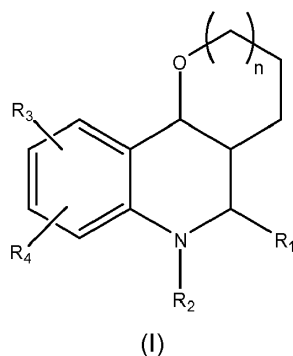
30 Rai N.P. et al [Synthetic Communications (2009) Tomo 39: 2125-2136] también describe las piranoquinolinas 9-*tert*-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-*c*]quinolina y 9-*n*-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-*c*]quinolona, pero ninguna de estas se describe como activa sobre receptores sigma.

35 Sin embargo, todavía existe la necesidad de hallar compuestos que tengan actividad farmacológica sobre el receptor sigma, que sean eficaces y selectivos y que tengan buenas propiedades de «convertirse en fármaco», es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Compendio de la invención

La presente invención describe nuevos compuestos con gran afinidad por receptores sigma que podrían ser útiles para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con sigma.

Específicamente, un objeto de la presente invención son las nuevas pirano y furanoquinolinas de fórmula general (I):



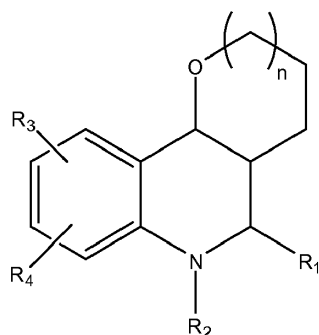
Otro objeto de la presente invención son los diferentes procesos para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

Otro objeto de la invención hace referencia al uso de dichos compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma, especialmente enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma, para las cuales los compuestos de la invención son eficaces, se pueden mencionar la diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, deficiencias de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognoscitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adición a fármacos y sustancias químicas incluidas la cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular, depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos de la invención son muy buenos y especialmente eficaces para el tratamiento y profilaxis del dolor, especialmente el dolor neuropático, el dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia e/o hiperalgesia.

También son objeto de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden adaptar para administrarse mediante cualquier vía de administración, sea esta oral o parenteral, tal como pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por consiguiente, la formulación según la invención se puede adaptar para aplicación tópica o sistémica, particularmente para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

Descripción detallada de la invención

La invención primero se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



(I)

donde

R₁ es un cicloalquilo C₃₋₉ saturado o insaturado opcionalmente monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S, que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente monosustituido;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido o -CH₂R₅;

R₃ y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; -NO₂; -CF₃; -OH; -SH; -NR₅R₆; -CN; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo C₃₋₉ saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un anillo sustituido o insustituido; -NHC(O)NHR₇; -NHC(S)NHR₇; -C(O)OR₈; -OR₉; -NR₁₀C(O)R₁₁; -SR₁₂; -C(O)NR₁₃R₁₄; -SO₂NR₁₅R₁₆ o halógeno

R₅ a **R₁₂** se seleccionan independientemente de hidrógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; anillo sustituido o insustituido; cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o insustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o heteroarilo sustituido o insustituido que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R₁₃ a R₁₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; arilo sustituido o insustituido; cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o insustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o heteroarilo sustituido o insustituido que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

o **R₁₃ a R₁₆** junto con el nitrógeno puente forman un cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo seleccionado de N, O o S;

n es 0 o 1;

en donde los sustituyentes para los radicales cicloalquilo C₃₋₉, radical alifático C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R" a través del cual R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

con la condición de que al menos uno de R₃ o R₄ sea siempre diferente de hidrógeno y con la condición de que cuando R₁ es ciclohexilo, tetrahydrofurano insustituido o pirrolidina sustituida, si R₃ o R₄ están en la posición 8 cuando n=0 o en la posición 9 cuando n=1, no sean *tert*-butilo,

o una sal, un racemato, estereoisómeros puros o mezclas de estereoisómeros o solvato farmacéuticamente aceptables de este;

y donde el compuesto no es uno de:

- 9-*tert*-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina
- 9-*n*-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina.

«Halógeno» o «halo», según se usa en la presente invención, representa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los radicales alifáticos C₁₋₁₀, según se usan en la presente invención, son opcionalmente mono o polisustituidos y pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, según se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino. Los radicales alifáticos preferidos según la presente invención incluyen, pero no se restringen a, metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, *n*-propilo, isopropilo, alil (2-propenil), 1-propinilo, metiletilo, butilo, *n*-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *tert*-butil butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, *n*-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decano. Los sustituyentes preferidos para los radicales alifáticos, según la presente invención, son un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₉, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R" a través del cual R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

Los radicales alquilo, según se usan en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos. El alquilo C₁₋₆, según se expresa en la presente invención, significa un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

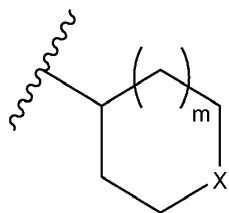
Se entiende que radical cicloalquilo C₃₋₉, según se usa en la presente invención, significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que opcionalmente pueden estar insustituidos, mono o polisustituidos. En estos radicales, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C₃ o C₄, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C₃, C₄ o C₅, etc. Con respecto al cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que al menos un átomo de carbono opcionalmente se puede reemplazar por un heteroátomo, preferiblemente, S, N u O. Sin embargo, los cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo entran también, en particular, dentro del término cicloalquilo siempre y cuando el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los ejemplos de radical cicloalquilo preferiblemente incluyen, pero no se restringen a, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, *tert*-butilo, adamantilo, noradamantilo, pirrolidina, pirrolidinona, pirazolina, pirazolinona, oxopirazolinona, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, tetrahydro-2H-tiopirano, dioxano, dioxolano, oxatolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano. Los radicales cicloalquilo C₃₋₉, según se definen en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos por sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R" a través del cual R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

- Se entiende que un radical arilo, según se usa en la presente invención, significa sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos, incluso en solo uno de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos por sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituído, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -N(C=O)OR', -NHR', -NR'R" a través del cual R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen, pero no se restringen a, radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antracenilo, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos, si no se define lo contrario.
- Se entiende que un radical heteroarilo significa sistemas de anillo heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y opcionalmente pueden contener uno o más heteroátomos del grupo que consisten en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y opcionalmente pueden estar mono o polisustituídos por sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R" a través del cual R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen, pero no se restringen a, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, benzimidzol, carbazol y quinazolina.
- El término «condensado», según la presente invención, significa que un anillo o sistema de anillo está acoplado a otro anillo o sistema de anillo, por lo cual, los expertos en la técnica también usan los términos «anulado» o «anillado» para designar este tipo de acoplamiento.
- El término «sistema de anillo» según la presente invención hace referencia a sistemas de anillo que comprenden sistemas de anillo carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos. Dichos sistemas de anillo se pueden condensar con otros sistemas de anillo carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.
- Los grupos/radicales ciclico o sistemas cíclicos, según se definen en la presente invención, comprenden cualesquiera sistemas de anillo carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos. Los grupos ciclico o sistemas cíclicos preferiblemente comprenden sistemas de anillo arilo, heteroarilo, ciclico, heterociclico y/o espiro.
- Los grupos/radicales heterociclico o sistemas heterocíclicos, según se definen en la presente invención, comprenden cualesquiera sistemas de anillo carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que están opcionalmente al menos monosustituídos y que contienen al menos un heteroátomo como miembro del anillo. Los heteroátomos preferidos para estos grupos heterociclico son N, S u O. Los sustituyentes preferidos para radicales heterociclico, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆.
- Se entenderá que el término «sal» significa cualquier forma del compuesto activo, según la invención, en la cual este asume una forma iónica o está cargado o está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. También se entenderán por este término, complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en complejos específicos que se forman a través de interacciones iónicas.
- La expresión «sal fisiológicamente aceptable» se entiende, en particular, en el contexto de la presente invención, como una sal (según se definió anteriormente) formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo específico con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente, especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos, o con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se toleran fisiológicamente, especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos específicos son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclóhidrato o clorhidrato, yodometilado, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de bases específicas son sales de metales alcalino o metales alcalinotérreos y con NH₄.
- Se entenderá que el término «solvato» significa cualquier forma del compuesto activo, según la invención, en la cual este compuesto está acoplado a través de unión no covalente a otra molécula (con más probabilidad un disolvente polar) que incluye especialmente hidratos y alcoholatos, p. ej., metanolato.
- El término «profármaco» se usa en la presente en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Dichos derivados serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales

metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de métodos conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo dado y se pueden encontrar, p. ej., en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril, 2002).

5 Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la descripción. Los profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (p. ej., al posibilitar que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian el suministro del compuesto primario a un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o sistema linfático) con respecto a las especies primarias.

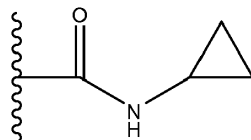
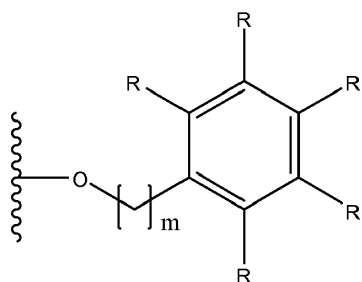
10 En una realización particular preferida de la invención, **R₁** es ciclopropilo, adamantilo o un grupo con la siguiente fórmula:



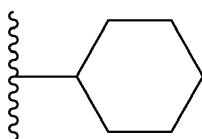
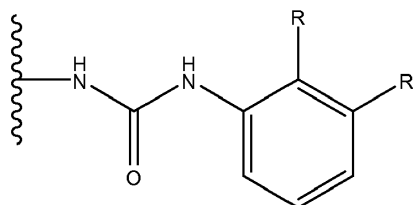
donde X representa un -CH₂-, -O-, -NR₁₇- o -S- y m=0 o 1, mientras que R₁₇ es un alquilo C₁₋₆, un bencilo o un hidrógeno.

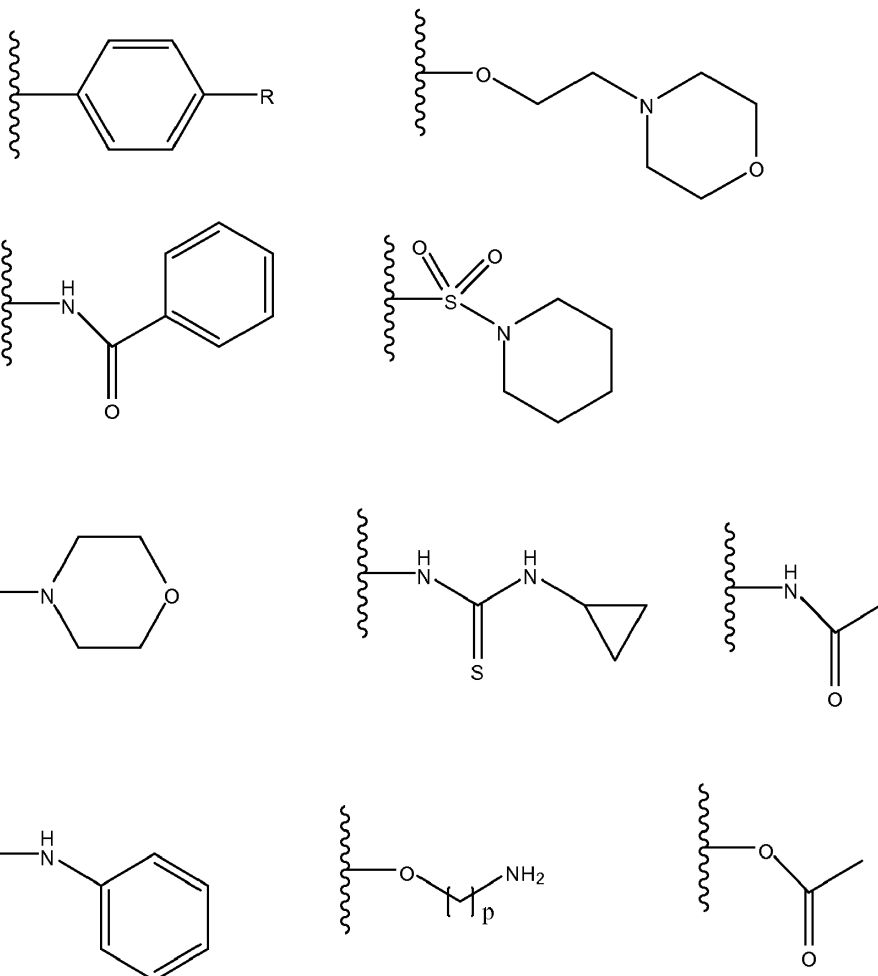
15 En otra realización preferida de la invención, **R₂** es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆.

En otra realización preferida de la invención, **R₃** y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; -NO₂; -CF₃; -OH; -SH; -NR₅R₆; -CN; un alquilo C₁₋₆ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; -NHC(O)NHR₇; -C(O)OR₈; -OR₉; -SR₁₂; -SO₂NR₁₅R₁₆ o un grupo seleccionado de:



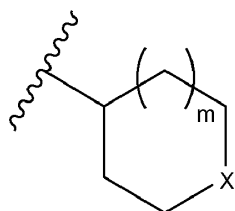
20





donde R representa independientemente un hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, un -OH o un halógeno y donde $m=0$ o 1 y $p=3$ o 4.

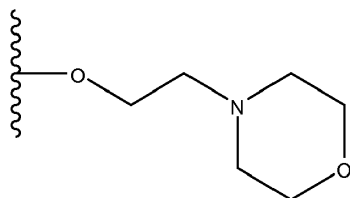
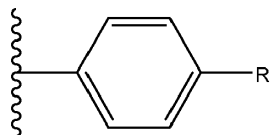
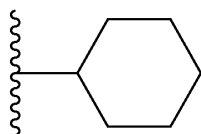
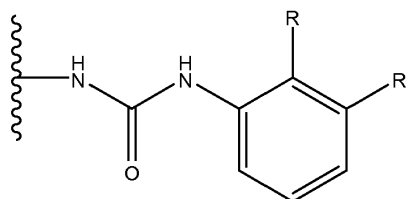
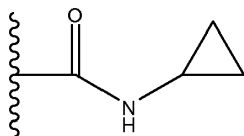
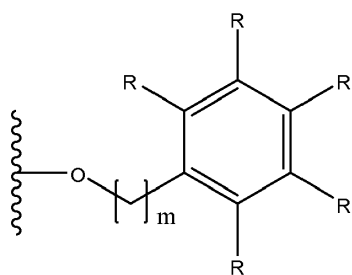
La realización preferida de la invención comprende compuestos de fórmula (I) donde R_1 es ciclopropilo; adamantilo; o el siguiente grupo:



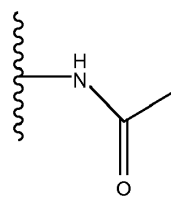
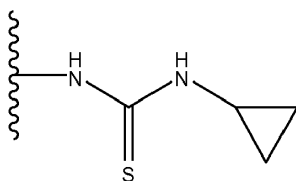
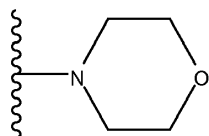
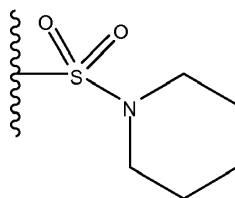
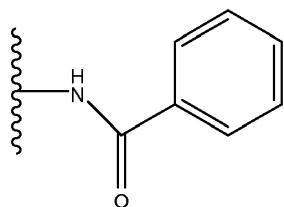
donde X representa un $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-NR_{17}-$ o $-S-$ y $m=0$ o 1 mientras que R_{17} es un alquilo C_{1-6} o un hidrógeno;

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

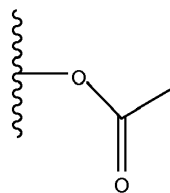
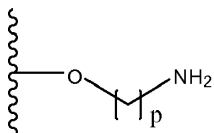
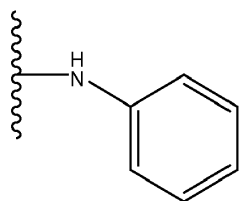
R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; $-NO_2$; $-CF_3$; $-OH$; $-SH$; $-NR_5R_6$; $-CN$; un alquilo C_{1-6} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; $-NHC(O)NHR_7$; $-C(O)OR_8$; $-OR_9$; $-SR_{12}$; $-SO_2NR_{15}R_{16}$ o un grupo seleccionado de:



5

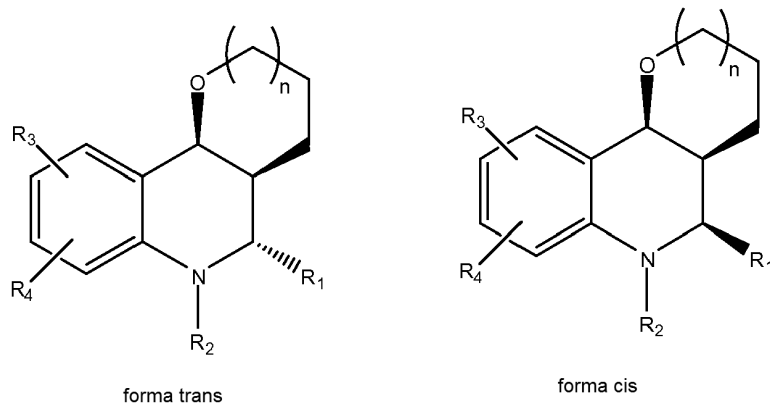


10



donde R representa independientemente un hidrógeno; alquilo C_{1-6} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; un --OH o un halógeno y donde $m=0$ o 1 y $p=3$ o 4 .

Los compuestos de la invención están preferiblemente en forma neutra, en forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo y/o en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros y/o en cualquier relación de mezcla. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de isómero cis o isómero trans según:



Una realización preferida se representa mediante el compuesto de fórmula general (I) en forma de isómero cis.

En variantes preferidas de la invención, los ligandos sigma de fórmula (I) se seleccionan de:

- clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)urea;
- clorhidrato de N-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)pentanamida;
- clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-N-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxamida;
- clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-10-amina;
- (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-8-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-etilo;
- (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-ol;
- (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-10-nitro-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-*tert*-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-metoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;

- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(trifluorometiltio)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 5 • cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-fluoro-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 10 • cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-isopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-7-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-butil-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5,9-diciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 15 • cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 20 • cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-butoxi-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-propoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-propoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 25 • cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(isopentiloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-propilo;
- cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-propilo;
- 30 • cloridrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(trifluorometoxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- cloridrato de N-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)acetamida;
- 35 • cloridrato de N-((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-il)acetamida;
- cloridrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-propilo;
- cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-butoxi-4-ciclohexil-6-fluoro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 40 • cloridrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(2-morfolinoetoxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;

- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-butoxi-4-ciclohexil-7-fluoro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 5 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-8-fluoro-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-nitro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-yodo-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 10 • clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-10-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-butoxi-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 15 • clorhidrato de N-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)benzamida;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-fenoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-fenoxi-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 20 • clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-metilo;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(4-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 25 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-p-tolil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 4-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)fenol;
- 30 • (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 35 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(piperidin-1-il-sulfonil)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-pentil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 40 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-morfolino-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-adamantil-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;

- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(2-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(2-morfolinoetoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 5 • clorhidrato de 5-adamantil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-propilo;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-7-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-metilo;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-7-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- 10 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-fenoxi-5-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-yl)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 5-ciclopentil-7-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-metilo;
- 15 • clorhidrato de 5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-10-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 4-ciclopentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-7-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-etilo;
- 20 • clorhidrato de 4-ciclopentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 1-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)-3-ciclopropiltiourea;
- 25 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carbonitrilo;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-(piperidin-1-ilsulfonil)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclopentil-8-(piperidin-1-ilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 30 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-N,N-dimetil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-N,N-dietil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-ol;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-pentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 35 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-pentil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(4-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(4-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 40 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(benciloxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-N-propil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida;

- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(4-fluorobenciloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(4-fluorobenciloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 5 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(3,4-diclorofenoxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(3,4-diclorofenoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 10 • clorhidrato de 4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-etilo;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-pentil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(2-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 15 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-N-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-amina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-etoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de N-((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-il)benzamida;
- 20 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-6-(isopentiloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 25 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-morfolino-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-metoxi-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 30 • clorhidrato de 3-((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
- clorhidrato de 1-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)-3-(2,3-diclorofenil)urea;
- 35 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-metoxi-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-9-metoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-(1-etilpiperidin-4-il)-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 40 • clorhidrato de 4-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-iloxi)butan-1-amina;
- clorhidrato de 3-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-iloxi)propan-1-amina;

- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(metiltio)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aS,5R,10bS)-9-(isopentiloxi)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 5 • (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-6-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-terc-butil-5-ciclopropil-6-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina.

o sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

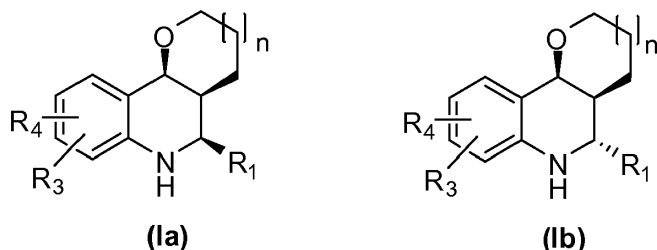
Se pretende que cualquier compuesto al que se hace referencia en la presente represente dicho compuesto específico, así como también, determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en la presente pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por consiguiente, se pretende que cualquier compuesto dado, al que se hace referencia en la presente, represente cualquier uno de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de estos. Asimismo, también es posible el estereoisomerismo o el isomerismo geométrico alrededor del enlace doble, por lo tanto, en algunos casos la molécula podría existir como (E)-isómero o (Z)-isómero (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios enlaces dobles, cada enlace doble tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser igual al, o diferente del, estereoisomerismo de los otros enlaces dobles de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en la presente pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluidos los enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en la presente, y mezclas de estos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualesquiera compuestos a los que se hace referencia en la presente pueden existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero hace referencia a uno o dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactamlactim, etc.

A menos que se indique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan formas etiquetadas isotópicamente, es decir, compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido con ^{15}N se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

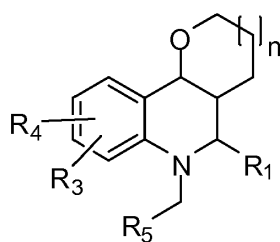
Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Se entiende por forma farmacéuticamente aceptable, inter alia, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable, excluidos los aditivos farmacéuticos normales como diluyentes y vehículos, y que no incluye materiales que se consideran tóxicos a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia medicamentosa están preferiblemente por encima de 50 %, más preferiblemente por encima de 70 %, lo más preferiblemente por encima de 90 %. En una realización preferida, está por encima de 95 % del compuesto de fórmula (I) o de sus sales o solvatos.

Una realización específica de la invención es una en que las pirano o furano quinolinas de la invención representan un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib):



donde los diferentes sustituyentes tienen los mismos significados expresados anteriormente.

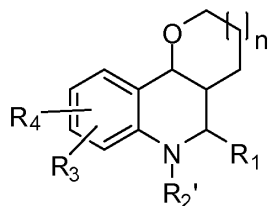
Se proporciona una realización específica adicional de la invención donde las pirano o furano quinolinas de la invención se representan mediante la fórmula general (Id):



(Id)

Los sustituyentes nuevamente son como se expresaron anteriormente.

Otra realización específica es una en que los compuestos de la invención tienen la fórmula general (Ie):

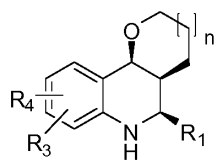


(Ie)

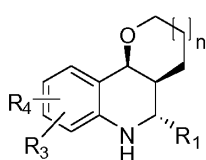
- 5 los sustituyentes tienen el mismo significado que para los compuestos de fórmula general (I). En otro aspecto, la invención hace referencia a los procesos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado diversos procedimientos para obtener todos los derivados del compuesto de la invención, a continuación, en la presente se explicarán los procedimientos en los métodos A a D.

MÉTODO A

- 10 Se describe un proceso para obtener compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) como una mezcla racémica cuando R₂ es H en el compuesto de fórmula general I:

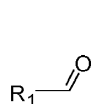


(Ia)

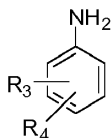


(Ib)

donde R₁, R₃, R₄ y n tienen el mismo significado que en los compuestos de fórmula (I), el proceso que comprende la reacción de múltiples componentes en un disolvente orgánico y en presencia de un ácido prótico o de Lewis entre los compuestos de fórmula general (II), (III) y (IV):



(II)



(III)



(IV)

Los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib) se pueden preparar en una reacción con múltiples componentes (RMC) de aldehídos (II), anilinas (III) y dihidrofuranos o dihidropiranos de fórmula (IV), catalizada por un ácido prótico o de Lewis, tal como Mg(ClO₄)₂, pero sin limitarse a este, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo mediante métodos indicados en la literatura (por ejemplo, Kamble, V. T. et al. Synlett, 2007, 1379-1382; Xia, M. et al. Synlett, 2005, 2357-2361).

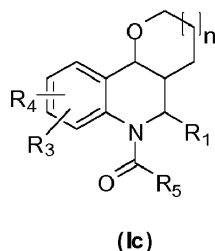
Los compuestos de fórmula II, III y IV se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos convencionales. En el proceso descrito anteriormente, según sea necesario, se puede proteger a los grupos reactivos utilizando metodología de protección y desprotección conocida por los expertos en la técnica (p. ej., Greene, T. W., Wutz P. M. "Protective Groups in Organic Synthesis" Wiley, 1999).

- 5 Cuando R_3 o R_4 es una urea, tiourea o $-NR_{10}C(O)R_{11}$, los compuestos se pueden obtener mediante RMC directa o a partir de compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) donde R_3 o R_4 es un grupo amino. En este caso, la reacción típicamente se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como diclorometano, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA). Opcionalmente, cuando R_3 o R_4 es $-NR_{10}C(O)R_{11}$, se puede utilizar un agente de acoplamiento tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC).
- 10 Cuando R_3 o R_4 es un $-C(O)NR_{13}R_{14}$, los compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) se pueden obtener mediante RMC directa o mediante reacción de amidación a partir de ácidos carboxílicos. La reacción de amidación se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como diclorometano, en presencia de una base orgánica tal como DIPEA o trietilamina, con un agente de acoplamiento tal como EDC.
- 15 Cuando R_1 es una piperidina *N*-sustituida, los compuestos se pueden obtener mediante aminación reductiva con el aldehído correspondiente. La aminación reductiva típicamente se lleva a cabo en presencia de un agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_3CN$, en un disolvente tal como metanol o dicloroetano, a temperatura de reflujo de disolvente o en condiciones de calentamiento por microondas.

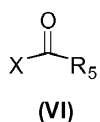
MÉTODO B

- 20 Cuando R_2 es diferente de H en los compuestos de fórmula general I, existen tres métodos para preparar los compuestos de fórmula (Ic), (Id) y (Ie). Estos son el método B, el método C y el método D, respectivamente.

El método B representa una alternativa para preparar compuestos intermediarios de fórmula (I) cuando R_2 es un grupo $-COR_5$, es decir, el compuesto de fórmula general (Ic):



- 25 donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y n tienen el mismo significado que para los compuestos de fórmula (I). El proceso para preparar compuestos de fórmula (Ic) comprende la reacción en un disolvente aprótico y en presencia de una base orgánica, entre un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) con un compuesto (VI):

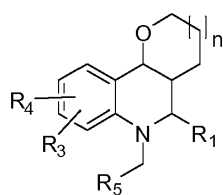


alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en anhídrido acético puro.

- 30 La acilación de los compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) se lleva a cabo, preferiblemente, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, en presencia de una base orgánica tal como DIPEA, con un cloruro de acilo. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en anhídrido acético puro.

MÉTODO C

- 35 El método C es secuencial con respecto al método B y representa la alternativa para preparar compuestos de fórmula (I) donde cuando R_2 es un grupo $-CH_2R_5$. El proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (Id):



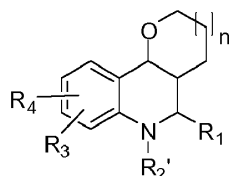
(Id)

donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y n tienen el mismo significado que para la fórmula (I) comprende la reducción de compuestos de fórmula general (Ic).

- 5 La reducción de compuestos de fórmula (Ic) típicamente se lleva a cabo con un agente reductor tal como hidruro de litio aluminio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, preferiblemente, a temperatura de reflujo.

MÉTODO D

El método D es la alternativa para preparar compuestos de fórmula general (I) cuando R_2 es un alquilo C_{1-6} . El proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (Ie):



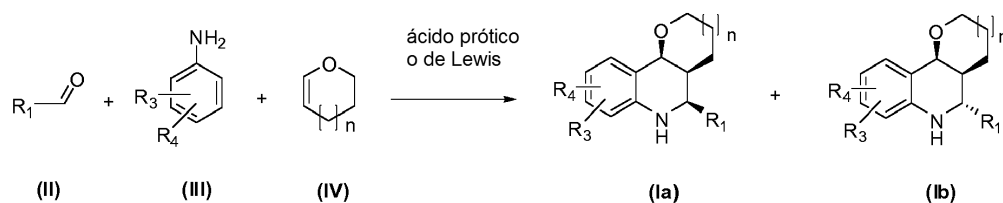
(Ie)

- 10 donde R_1 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo significado que para los compuestos de fórmula (I) y R_2' es un alquilo C_{1-6} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, comprende la reacción en un disolvente prótico y en presencia de un agente reductor de un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib), con un aldehído que tiene la cantidad de átomos de carbono correspondiente y la estructura deseada para el sustituyente R_2' .

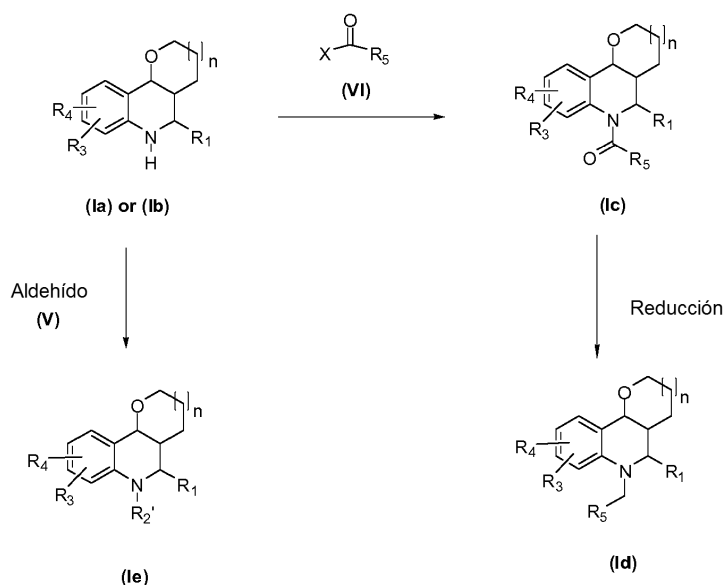
- 15 La reacción de compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) con aldehídos (V) preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente prótico, tal como metanol, con un reactivo reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_3CN$, a temperatura de reflujo de disolvente o en condiciones de calentamiento por microondas.

La vía sintética general que describe los métodos A a D se muestra en los siguientes esquemas 1 y 2:

Esquema 1



Esquema 2



Un aspecto adicional de invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una gran afinidad por receptores sigma y pueden actuar como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de estos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

Son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos y enfermedades mediadas por receptores sigma, especialmente, receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, deficiencias de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognoscitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluidas la cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular, depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente el dolor neuropático, el dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia e/o hiperalgesia. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define el dolor como «un experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño real o potencial de tejido, o descrito en términos de dicho daño» (IASP, Classification of chronic pain, 2ª Edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor es siempre subjetivo, se pueden clasificar sus causas o síndromes.

En una realización preferida, se utilizan compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de alodinia y, más específicamente, alodinia mecánica o térmica. En otra realización preferida, se utilizan compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de hiperalgesia.

En otra realización preferida adicional, se utilizan compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de dolor neuropático y, más específicamente, para el tratamiento y profilaxis de la hiperpatía.

Un aspecto relacionado de la invención hace referencia al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos y enfermedades mediados por receptores sigma, según se explicó anteriormente.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal, un racemato, estereoisómeros puros o mezclas de estereoisómeros o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y al menos un vehículo, aditivo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención se puede formular como un medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma y opcionalmente al menos una sustancia activa adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

Las sustancias o aditivos auxiliares se pueden seleccionar entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, pueden incluir ceras o ésteres de ácido graso o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que se utilizarán dependerá de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención se puede adaptar para cualquier forma de administración, sea esta oral o parenteral, por ejemplo, pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa.

Preferiblemente, la composición es adecuada para administración oral o parenteral, más preferiblemente, para administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosal o nasal.

La composición de la invención se puede formular para administración oral en cualquier forma preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas, gomas de mascar, polvos, gotas, geles, jugos, jarabes, disoluciones y suspensiones.

La composición de la presente invención para administración oral también puede estar en forma multiparticulada, preferiblemente, micropartículas, microcomprimidos, píldoras o gránulos, opcionalmente comprimidos en un comprimido, cargados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Los expertos en la técnica conocen los líquidos adecuados.

Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o preparaciones para pulverización.

Los compuestos de la invención se pueden formular como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

Las aplicaciones cutáneas incluyen ungüentos, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida para aplicación rectal es por medio de supositorios.

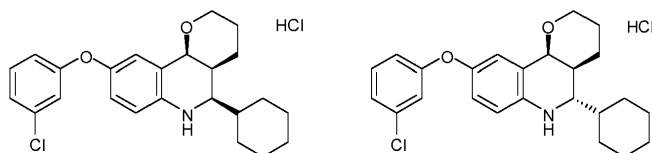
El medicamento respectivo, dependiendo de su vía de administración, también puede contener una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. El medicamento según la presente invención se puede producir de acuerdo con procedimientos estándares conocidos para los expertos en la técnica.

La dosificación diaria para humanos y animales puede variar dependiendo de factores que se basan en las especies respectivas y otros factores tales como la edad, sexo, peso y grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria para humanos preferiblemente puede estar en el intervalo de 1 a 2000, preferiblemente 1 a 1500, más preferiblemente 1 a 1000 miligramos de sustancia activa que se administrarán durante una o varias instancias por día.

A continuación, se describen varios ejemplos de la invención a modo de ilustración, pero que no la limitan en ningún sentido.

Preparación de compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib)

Ejemplo 1 y 2: Síntesis de clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina y clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina



Ejemplo 1

Ejemplo 2

A una disolución de 4-(3-clorofenoxi)anilina (220 mg, 1 mmol, 1 equiv.) en MeCN seco (3 mL) en atmósfera de argón se agregaron ciclohexanocarbaldéhid (121 μ L, 1 mmol, 1 equiv.) y 3,4-dihidro-2H-pirano (90 μ L, 1 mmol, 1 equiv.) secuencialmente y $Mg(ClO_4)_2$ (12,3 mg, 0,05 mmol, 0,05 equiv.) posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a ta (temperatura ambiente) durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se pasó a través de Decalite. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida y el producto bruto se cristalizó a

partir de AcOEt para proporcionar el diastereómero cis puro (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (138 mg, 34 %) como un sólido blanco. El disolvente del líquido madre se evaporó y el residuo restante se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/ AcOEt hasta 10 %) para obtener adicionalmente 144 mg del diastereómero cis (rendimiento general cis 71 %) junto con los 78 mg de diastereómero trans (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c] (18 %) como un aceite amarillo. Las sales de clorhidrato correspondientes de los diastereómeros cis y trans se prepararon como se indica a continuación.

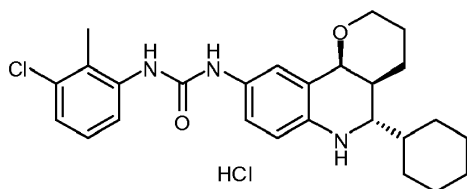
A una disolución enfriada en hielo de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (50 mg, 0,126 mmol) en acetona (500 µL) se agregó gota a gota una disolución de HCl 2M (en éter, 69 µL, 1,38 mmol, 1,1 equiv.). Luego de 30 min. de agitación a ta, precipitó un sólido. El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (42 mg, 76 %) como un sólido blanco. (**Ejemplo 1**).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,12 - 7,93 (m, 1 H), 7,26 - 7,22 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,36 - 3,18 (m, 2H), 2,69 - 2,46 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 1,95 - 1,75 (m, 4H), 1,75 - 1,45 (m, 3H), 1,42 - 1,12 (m, 4H), 1,12 - 0,95 (m, 1H).

A una disolución enfriada en hielo de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (60 mg, 0,151 mmol) en acetona (500 µL) se agregó gota a gota una disolución de HCl 2M (en éter, 83 µL, 0,166 mmol, 1,1 equiv.). Luego de 30 min. de agitación a ta, precipitó un sólido. El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (52 mg, 79 %) como un sólido blanco. (**Ejemplo 2**).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 3,84 (dt, J = 10,3, 3,9 Hz, 1 H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 1 H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,74 (m, 6H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,43 (m, 2H), 1,39 - 1,16 (m, 3H).

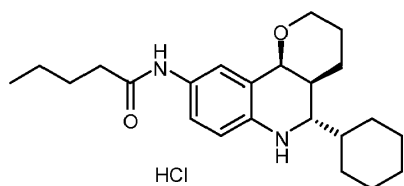
Ejemplo 3: clorhidrato de 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)urea



Etapas 1. A una disolución enfriada en hielo de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-ilcarbamato de *tert*-butilo (preparada según el método descrito en el ejemplo 1) (227 mg, 0,587 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), en atmósfera de argón, se agregó TFA (1,5 mL) gota a gota. Se dejó que la solución de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió y se agregó una disolución de NaOH 0,5N hasta alcanzar pH básico. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución de NaCl saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida después de la filtración para proporcionar (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-amina (145 mg, 86 %) como un sólido de color naranja viscoso. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Etapas 2. A una disolución de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-amina (74 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (5 mL), en atmósfera de argón, se agregó 1-cloro-3-isocianato-2-metilbenceno (45 µL, 0,34 mmol, 1,32 equiv.) y posteriormente NEt₃ (54 µL, 0,38 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitarla durante la noche a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se aplacó con H₂O. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida después de la filtración. El residuo se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/ AcOEt) para proporcionar 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)urea (72 mg, 63 %) como un sólido blanco. El compuesto se preparó como una sal de clorhidrato siguiendo el método descrito en el ejemplo 1. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm: 7,68 - 7,46 (m, 3H), 7,38 - 7,08 (m, 3H), 4,66 - 4,47 (m, 1H), 4,01 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 3,74 (td, J = 11,3, 2,0 Hz, 1 H), 3,88 - 3,58 (m, 1 H), 2,35 (s, 3H), 2,27 - 1,62 (m, 10H), 1,62 - 1,14 (m, 6H).

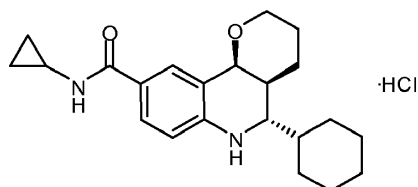
Ejemplo 4: Síntesis de clorhidrato de N-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)pentanamida



A una disolución agitada de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-amina (preparada como se describe en el ejemplo 3) (60 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco, en atmósfera de argón, se agregó ácido valérico (23 µL, 0,21 mmol, 1 equiv.) y posteriormente DIPEA (72 µL, 0,43 mmol, 2 equiv.) y EDC (40 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.). Después de agitarla durante 1 día a ta, la disolución de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y luego se agregó disolución de NaHCO₃ saturada. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida después de la filtración. El residuo se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/ AcOEt) para proporcionar N-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)pentanamida (25 mg, 38 %) como un sólido amarillo. El compuesto se preparó como una sal de clorhidrato siguiendo el método descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (DMSO) δ ppm: 9,46 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 3,75 - 3,40 (m, 2H), 3,14 - 3,01 (m, 1 H), 2,21 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 1 H), 1,80 - 1,38 (m, 12H), 1,38 - 0,96 (m, 7H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 5: Síntesis de clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-N-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxamida

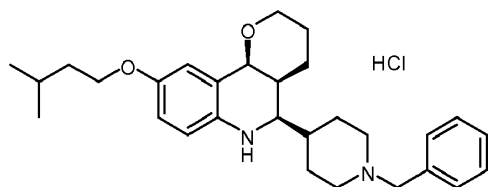


Etapa 1. A 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-etilo (Base del ejemplo 10, obtenido según el procedimiento del ejemplo 1) (145 mg, 0,422 mmol) se agregó una disolución de NaOH 0,5 (6 mL, en MeOH/ H₂O 1:1) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución de HCl al 10 %. El producto se extrajo con AcOEt dos veces. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida después de la filtración para proporcionar ácido (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxílico (92 mg, 69 %).

Etapa 2. A una disolución agitada de ácido (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (1,6 mL), en atmósfera de argón a 0 °C se agregó ciclopropanamina (12,1 µL, 0,17 mmol, 1,1 equiv.) y posteriormente DIPEA (41 µL, 0,24 mmol, 1,5 equiv.) y EDC (33,5 mg, 0,17 mmol, 1,1 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/ AcOEt) para proporcionar ácido (4aS,5S,10bS)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxílico (10 mg, 17 %). El compuesto se preparó como una sal de clorhidrato siguiendo el método descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,69 - 7,49 (m, 2H), 6,73 - 6,53 (m, 1 H), 6,24 - 6,01 (m, 1 H), 4,64 - 4,47 (m, 1 H), 3,92 - 3,76 (m, 1 H), 3,76 - 3,58 (m, 1 H), 3,38 - 3,22 (m, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 1H), 2,12 - 1,42 (m, 7H), 1,41 - 1,00 (m, 8H), 0,96 - 0,74 (m, 3H), 0,68 - 0,43 (m, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis de clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina

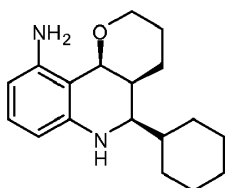


Etapa 1. A una disolución agitada de 4-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-5-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparado según el método descrito en el ejemplo 1) (400 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL), en atmósfera de argón, se agregó TFA (1 mL) a 0°C. Se dejó que la solución de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se neutralizó con disolución de NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución de NaCl saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida después de la filtración para proporcionar (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (Base del ejemplo 100) (270 mg, 86 %) como un sólido de color amarillo viscoso.

Etapa 2. Se cargó un vial de microondas con (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (80 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.), benzaldehído (24 mg, 22 µL, 0,22 mmol, 1 equiv.), NaBH(OAc)₃ (95 mg, 0,44 mmol, 2 equiv.) y posteriormente DCE (2,5 mL) en atmósfera de argón. Esta mezcla de reacción se calentó mediante calentamiento con microondas a 90 °C durante 10 min. Después de enfriar hasta alcanzar ta, la mezcla de reacción se aplacó con disolución de NaHCO₃ saturada y se diluyó con CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase orgánica adicional se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida después de la filtración. El residuo se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/ AcOEt) para proporcionar (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (38 mg, 38 %). El compuesto se preparó como una sal de clorhidrato siguiendo el método descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,72 - 7,57 (m, 2H), 0,94 - 0,84 (m, 1 H), 7,48 - 7,35 (m, 4H), 7,02 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,54 - 4,19 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,49 - 3,06 (m, 2H), 3,21 - 3,06 (m, 1 H), 3,02 - 2,57 (m, 2H), 2,45 - 2,26 (m, 2H), 2,11 - 1,37 (m, 10H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 7: (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-10-amina



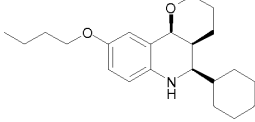
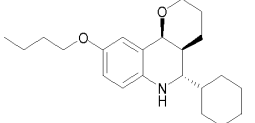
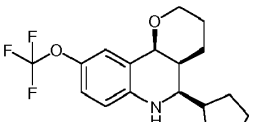
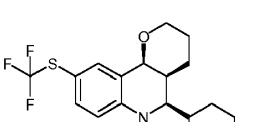
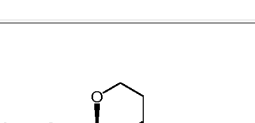
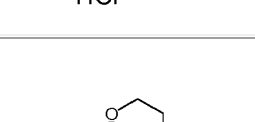
Una suspensión de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-10-nitro-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (Ejemplo 12, obtenido según el procedimiento del ejemplo 1) (90,0 mg, 0,284 mmol) y paladio sobre carbón activado (10 %p., 34,5 mg, 0,031 mmol) en EtOH (10 mL) se purgó con nitrógeno y posteriormente se sometió a evacuación (tres ciclos) y luego se presurizó hasta 50 psi con hidrógeno durante 1 día mientras se agitaba. Después de liberar la presión, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. La suspensión se filtró sobre celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía Combiflash (SiO₂, c-Hexano/ AcOEt) para proporcionar (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-10-amina (21,4 mg, 26 %) como un sólido amarillo.

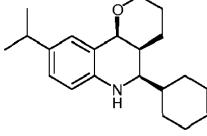
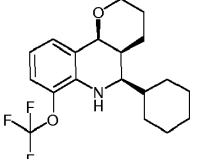
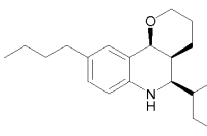
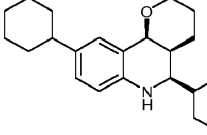
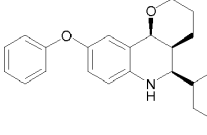
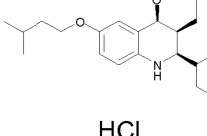
¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 6,83 (dd, J = 7,8, 7,9 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 10,3, 3,3 Hz, 1 H), 3,42 (td, J = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 9,7, 1,8 Hz, 1 H), 2,27 - 2,10 (m, 1 H), 1,97 - 1,36 (m, 7H), 1,36 - 1,07 (m, 4H), 1,03 - 0,63 (m, 4H).

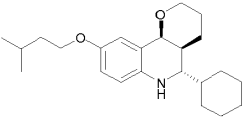
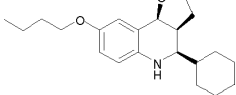
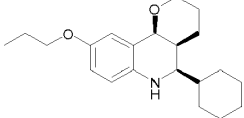
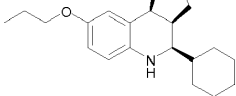
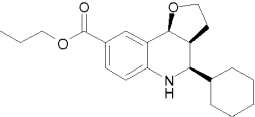
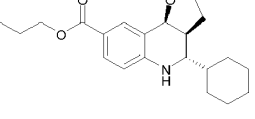
Los Ejemplos 8-113 se prepararon siguiendo los métodos descrito en los ejemplos 1-7:

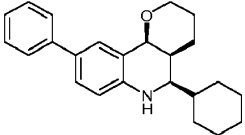
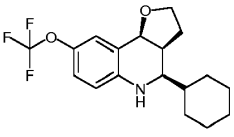
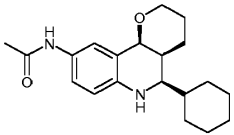
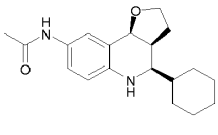
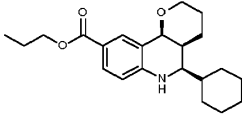
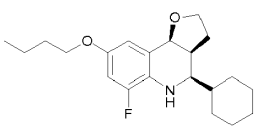
ej.	estructura	nombre químico	RMN
8		(4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,23 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,61 (dd, J = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,12 (m, 1H), 1,99 - 1,56 (m, 7H), 1,50 - 1,11 (m, 5H), 0,95 (dd, J = 23,6, 11,7 Hz, 2H).
9		(4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-8-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,77 (m, 1H), 3,74 - 3,54 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 2,52 (c, J = 7,6

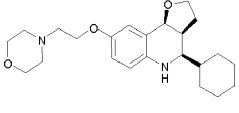
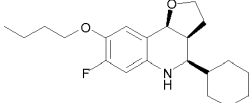
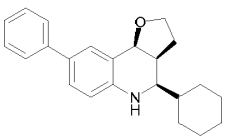
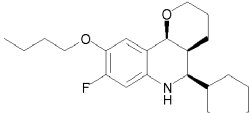
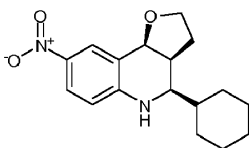
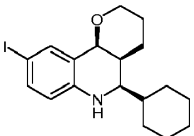
ej.	estructura	nombre químico	RMN
		2H-pirano[3,2-c]quinolina	H ₂ , 2H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,45 (m, 7H), 1,35 - 1,00 (m, 5H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,95 - 0,78 (m, 1H).
10		clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5SR*,1 0bSR*)-etilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (dt, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,60 (m, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,30 - 1,11 (m, 4H).
11		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-ol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,14 - 4,79 (m, 1H), 5,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 3,44 (td, J = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,37 - 2,12 (m, 1H), 1,99 - 1,65 (m, 7H), 1,57 - 1,36 (m, 3H), 1,36 - 1,11 (m, 3H), 1,05-0,74 (m, 2H).
12		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-10-nitro-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,08 (dd, J = 7,8, 8,2 Hz, 1H), 6,82(dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,57 (dd, J = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 3,11 (td, J = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,57 (m, 5H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,36 - 1,13 (m, 4H), 1,07 - 0,83 (m, 2H).
13		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9- <i>tert</i> -butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,20 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,57 - 6,26 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 1H), 1,43 - 1,23 (m, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,47 - 0,29 (m, 2H), 0,06 - -0,05 (m, 1H).
14		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9- <i>tert</i> -butil-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,60 (dd, J = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,42 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 2,33 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,58 (m, 7H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,37 - 1,07 (m, 4H), 1,05 - 0,77 (m, 2H).
15		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-metoxi-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 6,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 11,3, 4,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,43 (td, J = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 2,32 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,56 (m, 7H), 1,52 - 1,34 (m, 3H), 1,34 - 1,09 (m, 3H), 1,07 - 0,77 (m, 2H).

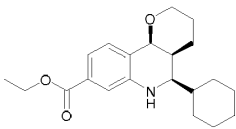
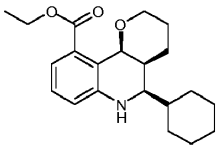
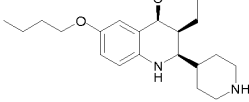
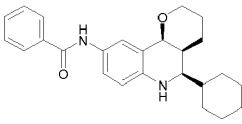
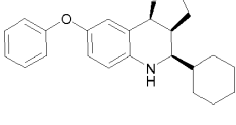
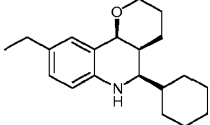
ej.	estructura	nombre químico	RMN
16		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 1H), 2,58 - 2,43 (m, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 1H), 1,97 - 1,14 (m, 17H), 1,13 - 0,97 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
17		clorhidrato de (4aSR*,5SR*,1 0bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 2H), 2,60 - 2,41 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,98 - 1,62 (m, 10H), 1,65 - 1,37 (m, 4H), 1,37 - 1,13 (m, 3H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
18		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclopentil-9-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 4,97 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,38 - 3,22 (m, 2H), 2,61 - 2,27 (m, 3H), 1,97 - 1,41 (m, 11H).
19		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-(trifluorometiltio)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,61 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,61 (dd, J = 11,4, 4,6 Hz, 1H), 3,39 (td, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,56 (m, 7H), 1,53 - 1,13 (m, 6H), 1,10 - 0,80 (m, 2H).
20		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-metil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,33 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,97 - 0,95 (m, 8H).
21		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-fluoro-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,12 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 6,86 - 6,57 (m, 2H), 4,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,38 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 3H), 1,75 - 1,10 (m, 9H), 1,10 - 0,80 (m, 2H).

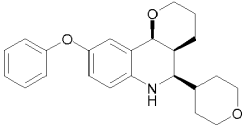
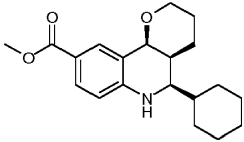
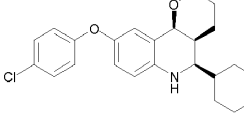
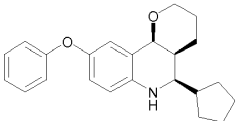
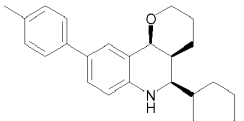
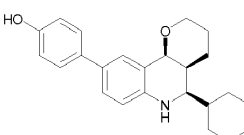
ej.	estructura	nombre químico	RMN
22		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5- ciclohexil-9-isopropil- 3,4,4a,5,6,10b-hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,99 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 2,93 (c, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 1,99 - 1,48 (m, 8H), 1,50 - 1,18 (m, 4H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,14 - 0,92 (m, 1H).
23		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5- ciclohexil-7-(trifluorometoxi)- 3,4,4a,5,6,10b-hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,39 (td, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 9,7, 1,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,56 (m, 8H), 1,52 - 1,10 (m, 5H), 1,08 - 0,84 (m, 2H).
24		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-9- butil-5-ciclohexil- 3,4,4a,5,6,10b-hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,57 (m, 1H), 2,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,57 - 2,42 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1H), 2,01 - 1,46 (m, 10H), 1,46 - 1,14 (m, 8H), 1,12-0,92 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
25		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5,9- diciclohexil-3,4,4a,5,6,10b- hexahidro-2H-pirano[3,2- c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,60 - 2,41 (m, 2H), 2,35 - 2,14 (m, 1H), 2,02 - 1,49 (m, 12H), 1,48 - 0,85 (m, 10H), 1,12 - 0,89 (m, 1H).
26		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5- ciclohexil-9-fenoxi- 3,4,4a,5,6,10b-hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,39 - 3,17 (m, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 1H), 1,96 - 1,73 (m, 5H), 1,72 - 1,46 (m, 3H), 1,44 - 1,11 (m, 5H), 1,11 - 0,90 (m, 1H).
27		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5- ciclohexil-9-(isopentiloxi)- 3,4,4a,5,6,10b-hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,13 (m, 1H), 1,98 - 1,46 (m, 11H), 1,30 (dd, J = 26,7, 12,6 Hz, 5H), 1,13 - 0,96 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
28		clorhidrato de (4aSR*,5SR*,1ObSR*)-5- ciclohexil-9-(isopentiloxi)-	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,85 (dt, J

ej.	estructura	nombre químico	RMN
	 HCl	3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	= 7,7, 3,5 Hz, 1H), 3,73 - 3,57 (m, 2H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,39 (m, 12H), 1,39 - 1,12 (m, 4H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
29	 HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9-butoxi-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,02-3,82 (m, 3H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,47 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,02-2,83 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,94 - 1,05 (m, 12H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
30	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-propoxi-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,57 (m, 1H), 2,58 - 2,43 (m, 1H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 1,97 - 1,46 (m, 10H), 1,47 - 1,13 (m, 4H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H).
31	 HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9-ciclohexil-8-propoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 3H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,59 - 3,33 (m, 1H), 3,02 - 2,83 (m, 1H), 2,66 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,33 (m, 1H), 2,32 - 2,02 (m, 3H), 1,96 - 1,68 (m, 5H), 1,56 - 1,09 (m, 5H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
32	HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9-ciclohexil-8-(isopentilosil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,81 -3,72(m, 1H),3,46(d,J= 6.4 Hz, 1H), 3,00 - 2,78 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,48 (m, 8H), 1,49 - 1,05 (m, 5H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
33	 HCl	clorhidrato de 4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9-propilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,88 - 3,63 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 2,81 - 2,62 (m, 1H), 2,04 - 1,63 (m, 9H), 1,49 - 1,14 (m, 4H), 1,12 - 0,96 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
34	 HCl	clorhidrato de 4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4SR*,9-propilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,03 - 3,89 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 15,5, 7,8 Hz, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,77 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,53 (m, 8H), 1,50 - 1,08 (m, 6H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,07 - 0,88 (m, 1H).

ej.	estructura	nombre químico	RMN
35		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5- ciclohexil-9-fenil- 3,4,4a,5,6,10b -hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,14 - 7,95 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 5,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,47 - 3,21 (m, 2H), 2,75 - 2,48 (m, 2H), 2,37 - 2,10 (m, 1H), 1,99 - 1,49 (m, 9H), 1,47 - 1,14 (m, 4H), 1,14 - 0,92 (m, 1H).
36		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4- ciclohexil-8-(trifluorometoxi)- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,22 (s, 1H), 7,14 - 6,70 (m, 2H), 5,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,69 (m, 2H), 3,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,78 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 2,14 - 1,47 (m, 7H), 1,48 - 0,85 (m, 5H).
37		clorhidrato de N- ((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5- ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b - hexahidro-2H-pirano[3,2- c]quinolin-9-il)acetamida	^1H RMN (DMSO) δ ppm: 9,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,69 - 1,38 (m, 6H), 1,32 - 1,06 (m, 4H), 1,05 - 0,82 (m, 2H).
38		clorhidrato de N- ((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4- ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b- hexahidrofuro[3,2- c]quinolin-8-il)acetamida	^1H RMN (DMSO) δ ppm: 9,84 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,71 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,80 - 2,57 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,34 - 1,11 (m, 3H), 1,11 - 0,88 (m, 2H).
39		clorhidrato de 5-ciclohexil- 3,4,4a,5,6,10b -hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina-9- carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)- propilo	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,05 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 11,7, 4,8 Hz, 1H), 3,43 (td, J = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,64 (m, 7H), 1,64 - 1,38 (m, 2H), 1,36 - 1,11 (m, 5H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,11 - 0,74 (m, 3H).
40		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8- butoxi-4-ciclohexil-6-fluoro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 6,74 (s, 1H), 6,61 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 3,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 1H), 2,31 - 2,08 (m, 2H), 1,80 (ddd, J = 30,5, 20,9, 20,2 Hz, 8H), 1,54 - 1,01 (m, 7H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

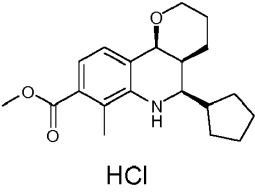
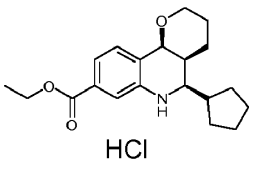
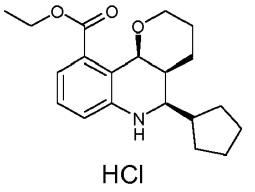
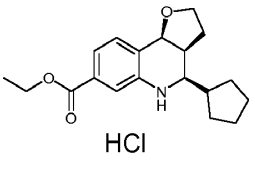
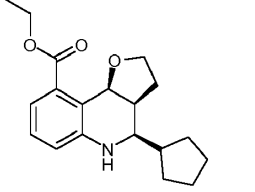
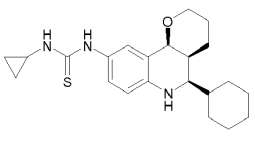
ej.	estructura	nombre químico	RMN
	HCl		
41		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-4- ciclohexil-8-(2-morfolinoet oxi)-2,3,3a,4,5,9b- hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 6,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,30 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,87 3,68 (m, 2H), 3,64 - 3,42 (m, 2H), 3,45 - 3,28 (m, 2H), 3,22 - 2,94 (m, 3H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,10 - 1,66 (m, 7H), 1,50 - 1,09 (m, 4H), 1,10 - 0,87 (m, 2H).
42		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-8- butoxi-4-ciclohexil-7-fluoro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,13 - 3,95 (m, 2H), 3,93 - 3,70 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 2,94 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,51 - 2,31 (m, 1H), 2,32 - 2,00 (m, 3H), 1,97 - 1,62 (m, 5H), 1,60 - 1,05 (m, 7H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
43		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-4- ciclohexil-8-fenil- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,70 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,25 2,07 (m, 1H), 1,95 - 1,69 (m, 5H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,49 - 1,30 (m, 1H), 1,30 - 1,11 (m, 3H), 1,09 - 0,86 (m, 2H).
44		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9- butoxi-5-ciclohexil-8-fluoro- 3,4,4a,5,6,10b -hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,96 - 7,67 (m, 1H), 7,12 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,01 - 4,75 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,37 - 3,13 (m, 2H), 2,78 - 2,43 (m, 2H), 2,40 - 2,18 (m, 1H), 2,02 - 1,45 (m, 13H), 1,38 - 1,15 (m, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
45		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-4- ciclohexil-8-nitro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 1 H), 3,94 - 3,66 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 2,84 - 2,63 (m, 1H), 2,00 - 1,78 (m, 6H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,50 - 1,14 (m, 4H), 1,14 - 0,92 (m, 2H).
46		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5- ciclohexil-9-yodo- 3,4,4a,5,6,10b -hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,63 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 10,6, 3,7 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,31 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 1,10 (m, 14H), 1,08 - 0,81 (m, 2H).
47		clorhidrato de 5-ciclohexil- 3,4,4a,5,6,10b -hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (dd,

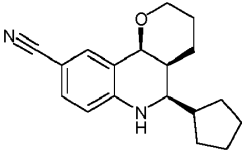
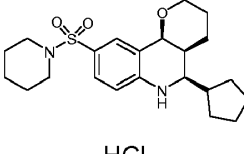
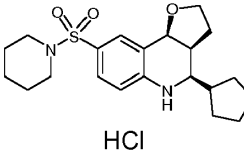
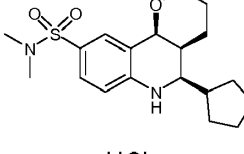
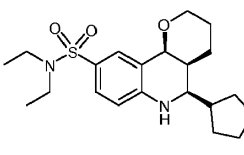
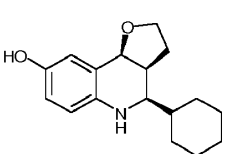
ej.	estructura	nombre químico	RMN
		carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-etilo	J = 11,4, 4,4 Hz, 1H), 3,37 (td, J = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,75 - 1,57 (m, 4H), 1,46 (dd, J = 17,2, 7,6 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 - 1,10 (m, 4H), 1,06 - 0,85 (m, 2H).
	HCl		
48		clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-10-carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-etilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 3,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,59 (m, 8H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 - 1,12 (m, 6H).
	HCl		
49		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-butoxi-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 6,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,77 - 3,26 (m, 1H), 3,41 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,15-2,99 (m, 1H), 2,99 - 2,77 (m, 2H), 3,15 - 2,59 (m, 2H), 2,25 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,87 - 1,59 (m, 6H), 1,59 - 1,35 (m, 5H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
50		clorhidrato de N-((4aSR*,5RS*, 10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)benzamida	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 5H), 6,84 - 6,69 (m, 1H), 5,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,1,3,9 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,11 (m, 8H), 1,10 - 0,72 (m, 4H).
	HCl		
51		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-4-ciclohexil-8-fenoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,70 (m, 2H), 3,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,01 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,59 (m, 1H), 1,46 - 1,02 (m, 5H).
	HCl		
52		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-etil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,41 - 3,16 (m, 2H), 2,66 (c, J = 15,1, 7,6 Hz, 2H), 2,60 - 2,42 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 1,48 (m, 9H), 1,48 - 1,15 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 - 0,85 (m, 1H).
	HCl		
53		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-fenoxi-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,20 (m,

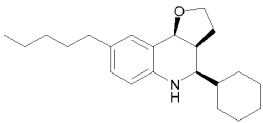
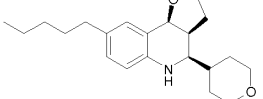
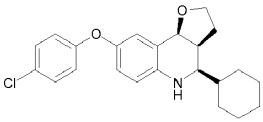
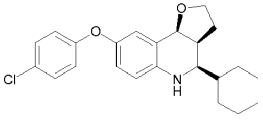
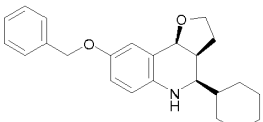
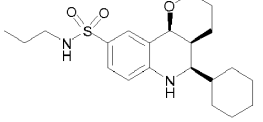
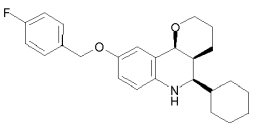
ej.	estructura	nombre químico	RMN
	 HCl	c]quinolina	4H), 2,65 - 2,38 (m, 3H), 1,92 - 1,48 (m, 6H), 1,48 - 1,28 (m, 1H).
54	 HCl	clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-metilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,08 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 11,7, 4,3 Hz, 1H), 3,39 (td, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 9,7, 1,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 1,90-1,46 (m, 8H), 1,46 - 1,14 (m, 4H), 1,14 - 0,86 (m, 2H).
55	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-(4-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,03 - 7,88 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 4,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 11,3, 2,6 Hz, 1H), 3,36 - 3,18 (m, 2H), 2,70 - 2,44 (m, 2H), 2,31 - 2,10 (m, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 4H), 1,74 - 1,43 (m, 5H), 1,44 1,13 (m, 4H), 1,13 - 0,88 (m, 1H).
56	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclopentil-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz,
	HCl	-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	1H), 4,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,38-3,21 (m, 2H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,46 (m, 8H), 1,36 - 1,14 (m, 1H).
57	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-p-tolil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,44 - 3,24 (m, 2H), 2,74 - 2,48 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 1,97 - 1,50 (m, 8H), 1,50 - 1,14 (m, 4H), 1,14 - 0,87 (m, 1H).
58	 HCl	clorhidrato de 4-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)fenol	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,38 (m, 5H), 1,36 - 1,07 (m, 4H), 1,08 - 0,81 (m, 2H).
59		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,18 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,59 (dd, J = 11,2, 4,3 Hz,

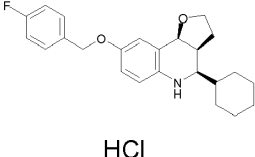
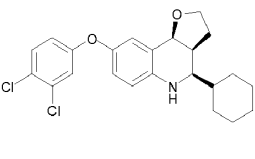
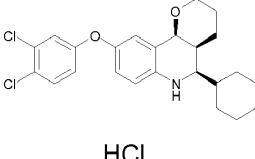
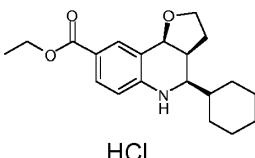
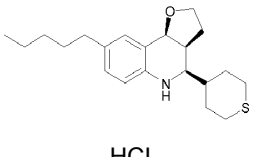
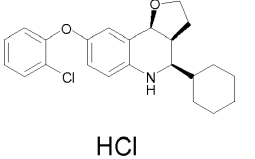
ej.	estructura	nombre químico	RMN
		2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H), 3,43 (td, J = 11,7, 1,7 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 2,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,31 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,60 (m, 8H), 1,52 - 1,05 (m, 11H), 1,06 - 0,76 (m, 2H), 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H).
60		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,49 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,9, 4,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,19 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,09 - 1,71 (m, 8H), 1,71 - 1,49 (m, 3H), 1,49 - 1,27 (m, 7H), 1,26 - 1,01 (m, 3H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
61		clorhidrato de (4aSR*,5SR*,1ObSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,77 - 3,58 (m, 2H), 2,68 - 2,50 (m, 3H), 2,08 - 1,74 (m, 8H), 1,74 - 1,45 (m, 6H), 1,43 - 1,19 (m, 7H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
62		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,56 (dd, J = 11,5, 4,4 Hz, 1H), 3,30 (td, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 4H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,69 - 1,50 (m, 7H), 1,45 - 1,30 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 4H), 0,99 - 0,82 (m, 2H).
63		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-9-pentil-5-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,07 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,24 (m, 4H), 2,92 - 2,35 (m, 4H), 1,94 - 1,18 (m, 14H), 0,90 (t, J = 6,6 Hz, 3H).
64		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5-(4-morfolinil)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,21 (m, 4H), 3,68 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 4H), 3,27 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,96 - 1,61 (m, 7H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,47 - 1,09 (m, 5H), 1,09 - 0,90 (m, 1H).
65		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5-(1-adamantil)-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 3,34 (td, J = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 6H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 9H), 1,62 - 1,51 (m, 1H).

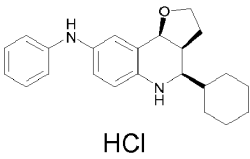
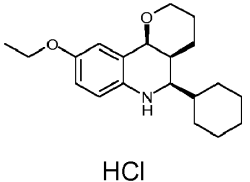
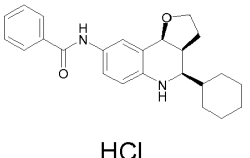
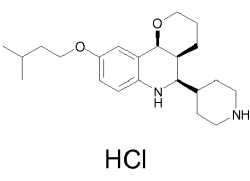
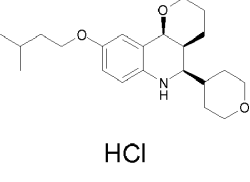
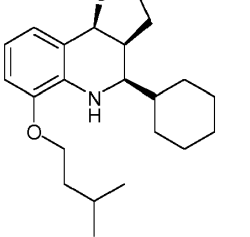
ej.	estructura	nombre químico	RMN
66		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-(2-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,00 - 7,85 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 1H), 4,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,38 - 3,13 (m, 2H), 2,70-2,39 (m, 2H), 2,28 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,42 (m, 7H), 1,41 - 1,12 (m, 4H), 1,02 (dd, J = 22,0, 12,4 Hz, 1H).
67		(4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-(2-morfolinoetoxi)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 3,59 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 4H), 2,28 2,11 (m, 1H), 1,99 - 1,46 (m, 6H), 1,35 - 1,10 (m, 5H), 1,04 - 0,73 (m, 4H).
68		clorhidrato de 5-(1-adamantil)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-propilo HCl	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,03 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,13 (m, 2H), 3,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 15H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
69		clorhidrato de 5-ciclohexil-7-metil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-metilo HCl	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 12,4, 3,7 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,59 (m, 7H), 1,58 - 1,07 (m, 6H), 1,07 - 0,84 (m, 1H).
70		clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-7-carboxilato de (4aSR*,SRS*,1 0bSR*)-etilo HCl	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,87 (s, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,0, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,64 - 6,50 (m, 1H), 5,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 11,4, 4,7 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 12,3, 2,3 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,63 1,44 (m, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 - 1,11 (m, 4H), 1,10-0,83 (m, 2H).
71		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-fenoxi-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 3,40 - 3,14 (m, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 4H), 2,43 - 2,27 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 1H), 1,93 - 1,36 (m, 6H).
72		clorhidrato de 5-ciclopentil-7-metil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 11,5, 4,6 Hz, 1H), 3,34 (td, J = 11,9,

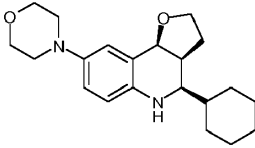
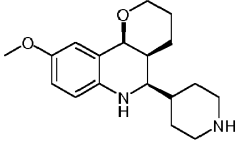
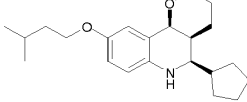
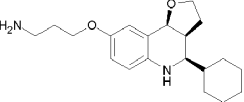
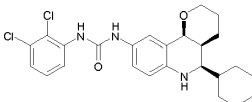
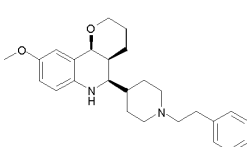
ej.	estructura	nombre químico	RMN
		c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-metilo	2,2 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 - 1,93 (m, 4H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 5H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,43 - 1,13 (m, 3H).
73		clorhidrato de 5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-etilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,27 (dc, J = 10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,12 (dc, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,36 3,18 (m, 2H), 2,77 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,35 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,58 (m, 7H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
74		clorhidrato de 5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-10-carboxilato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-etilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,19 - 8,06 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 5,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 3,54 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,80 - 2,56 (m, 1H), 2,55 - 2,34 (m, 2H), 2,04 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,48 (m, 8H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 - 1,16 (m, 1H).
75		clorhidrato de 4-ciclopentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-7-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-etilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,56 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,20 (m, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 1H), 3,96 - 3,75 (m, 2H), 3,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,05 - 2,85 (m, 1H), 2,63 - 2,36 (m, 3H), 2,23 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,46 (m, 5H), 1,42 - 1,28 (m, 1H), 1,19 (t, J = 6,4 Hz, 3H).
76		clorhidrato de 4-ciclopentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-etilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (qd, J = 7,1, 2,1 Hz, 2H), 3,75 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,65 (td, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,94 - 2,76 (m, 1H), 2,56 - 2,38 (m, 2H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,57 (m, 6H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 - 1,17 (m, 1H).
77		clorhidrato de 1-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)-3-ciclopropiltiourea	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 9,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,41 - 3,16 (m, 2H), 2,93 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,85 - 2,64 (m, 1H), 2,19 - 1,91 (m, 2H), 1,79 - 1,30 (m, 8H), 1,17 (s, 4H), 1,01 - 0,76 (m, 2H), 0,78 - 0,58 (m, 2H), 0,58 0,39 (m, 2H).
78		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,62 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,36 (td, J = 12,0, 2,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H),

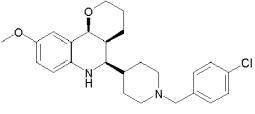
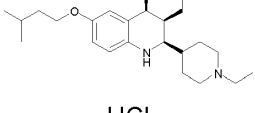
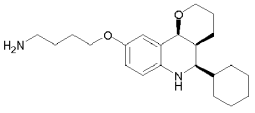
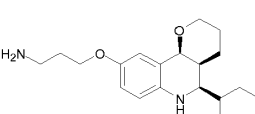
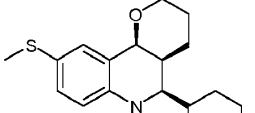
ej.	estructura	nombre químico	RMN
	 HCl	c]quinolina-9-carbonitrilo	2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,46 (m, 7H), 1,37 - 1,13 (m, 3H).
79	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5-ciclopentil-9-(piperidin-1-ilsulfonil)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,40 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,19 (td, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 9,7, 1,5 Hz, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 4H), 2,62 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,70 (m, 2H), 1,57 (d, J = 21,5 Hz, 10H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,13 (dt, J = 12,7, 9,9 Hz, 3H).
80	 HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclopentil-8-(piperidin-1-ilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[c]quinolina	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,72 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (td, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 4H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,42 (m, 12H), 1,43 - 1,14 (m, 4H).
81	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5-ciclopentil-N,N-dimetil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,43 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,20 (td, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 9,7, 1,6 Hz, 1H), 2,52 (s, 6H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,37 (m, 7H), 1,29 - 0,97 (m, 3H).
82	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1ObSR*)-5-ciclopentil-N,N-diethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,44 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,06 - 3,03 (m, 1H), 3,05 (c, J = 6,9 Hz, 4H), 2,16 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,67 (m, 2H), 1,68 - 1,36 (m, 7H), 1,27 - 1,04 (m, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
83	 HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[c]quinolin-8-ol	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,18 - 6,90 (m, 1H), 6,82 - 6,60 (m, 2H), 4,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,42 - 3,25 (m, 1H), 2,84 - 2,63 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,56 (m, 7H), 1,33 - 0,93 (m, 5H).
84		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-pentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,67 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,69 (m, 4H), 1,69 -

ej.	estructura	nombre químico	RMN
	 HCl	3,2-c]quinolina	1,58 (m, 1H), 1,58 - 1,38 (m, 3H), 1,39 - 1,09 (m, 6H), 1,09 - 0,90 (m, 2H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
85	 HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-pentil-4-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,89 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 3,78 (td, J = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 12,1 Hz, 3H), 2,92 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,35 (m, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 1H), 1,70 - 1,41 (m, 5H), 1,41 - 1,19 (m, 4H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
86	 HCl	(3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(4-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,80 - 6,67 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 4,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74 3,49 (m, 2H), 3,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,23 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,56 (m, 5H), 1,42 - 1,09 (m, 4H), 1,09 - 0,83 (m, 2H).
87	 HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(4-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,79 6,69 (m, 2H), 4,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,67 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,57 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,18 2,04 (m, 1H), 1,91 - 1,59 (m, 5H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 1,33 - 1,10 (m, 3H), 1,08 - 0,86 (m, 2H).
88	 HCl	clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(benciloxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,49 - 7,28 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 1H), 3,13 - 2,92 (m, 1H), 2,25 - 2,07 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,50 - 1,02 (m, 5H)
89	 HCl	(4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-N-propil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,81 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,18 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 11,3, 4,5 Hz, 1H), 3,37 (td, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 13,6, 6,9 Hz, 2H), 2,31 - 2,15 (m, 1H), 1,96 - 1,58 (m, 7H), 1,54 - 1,39 (m, 4H), 1,37 - 1,15 (m, 4H), 1,07 - 0,91 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
90	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(4-fluorobenciloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 7,48 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,12 - 6,80 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,24 (m, 1H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 2,10 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,49 (m, 4H), 1,49 1,39 (m, 1H), 1,33 - 1,05 (m, 4H), 1,04 - 0,86 (m, 2H).

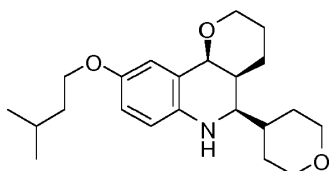
ej.	estructura	nombre químico	RMN
91		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-4-ciclohexil-8-(4-fluorobenciloxy)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (DMSO) δ ppm: 7,47 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 - 6,74 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,67 - 3,47 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 1H), 2,82 - 2,60 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,96 - 1,44 (m, 7H), 1,36 - 0,85 (m, 5H).
92		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-4-ciclohexil-8-(3,4-diclorofenoxy)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,70 (m, 2H), 3,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,93 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 1H), 2,27 - 2,00 (m, 3H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,45 - 1,02 (m, 6H).
93		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclohexil-9-(3,4-diclorofenoxy)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,34 - 3,16 (m, 2H), 2,73 - 2,46 (m, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 1H), 1,95 - 1,45 (m, 8H), 1,46 - 1,13 (m, 4H), 1,13 - 0,90 (m, 1H).
94		clorhidrato de 4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-etilo HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 8,08 (s, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 1H), 5,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 3,63 (m, 2H), 3,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 1H), 2,27 - 1,63 (m, 8H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 - 0,94 (m, 4H).
95		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-8-pentil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,87 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (td, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 2,96 - 2,63 (m, 5H), 2,63 - 2,45 (m, 4H), 2,43 - 2,17 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 1H), 1,81 - 1,48 (m, 4H), 1,41 - 1,20 (m, 4H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
96		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9 bSR*)-8-(2-clorofenoxy)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,89 - 7,70 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95 - 3,66 (m, 2H), 3,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,87 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,45 - 0,92 (m, 5H).
97		clorhidrato de	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,90 - 7,72 (m, 1H), 7,30 -

ej.	estructura	nombre químico	RMN
		(3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-N-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-amina HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,21 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,91 - 3,67 (m, 2H), 3,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,95 - 2,77 (m, 1H), 2,51 - 2,25 (m, 2H), 2,14 - 1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,44 - 0,95 (m, 5H).
98		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-etoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,59 - 2,40 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 1H), 1,99 - 1,50 (m, 9H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 - 1,14 (m, 3H), 1,14 - 0,89 (m, 1H).
99		clorhidrato de N-((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-il)benzamida HCl	^1H RMN (DMSO) δ ppm: 9,99 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,62 - 7,46 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,56 (m, 2H), 3,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,72 (1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,95 - 1,54 (m, 6H), 1,52 - 1,34 (m, 1H), 1,34 - 1,10 (m, 3H), 1,10 - 0,87 (m, 2H).
100		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 9,86 - 9,57 (m, 1H), 9,57 - 9,25 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 - 6,42 (m, 2H), 4,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,79 - 3,65 (m, 1H), 3,66 - 3,50 (m, 2H), 3,39 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 2H), 2,30 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,91 - 1,70 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 4H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
101		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina HCl	^1H RMN (DMSO) δ ppm: 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,82 (m, 4H), 3,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,42 - 3,09 (m, 4H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,40 (m, 6H), 1,36 - 1,09 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
102		(3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-6-(isopentiloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 6,92 (dd, J = 6,8, 1,9 Hz, 1H), 6,73 - 6,60 (m, 2H), 5,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 2,74 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 2,15 - 1,60 (m, 10H), 1,53 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,12 (m, 3H), 1,11 - 0,84 (m, 2H), 0,97 (dd, J = 6,0, 4,4 Hz, 6H).
103		clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-morfolino-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina	^1H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 6,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,26 3,17 (m, 4H), 3,03 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 2,91 (td, J = 8,6, 3,8 Hz, 1H), 2,82 -

ej.	estructura	nombre químico	RMN
	 HCl	3,2-c]quinolina	2,69 (m, 4H), 2,45 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 1,21 - 0,97 (m, 5H), 0,96 - 0,84 (m, 1H), 0,77 - 0,62 (m, 1H), 0,64 - 0,36 (m, 3H), 0,38 - 0,18 (m, 2H).
104	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-metoxi-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (dd, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,63 - 3,42 (m, 3H), 3,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,19 - 3,02 (m, 2H), 2,66 - 2,48 (m, 1H), 2,36 - 2,08 (m, 3H), 1,94 - 1,51 (m, 5H), 1,25 (qd, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H).
105	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-ciclopentil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 11,7, 4,6 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,93 - 1,64 (m, 9H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,51 - 1,31 (m, 2H), 1,19 (qd, J = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
106	 HCl	clorhidrato de ((3aSR*,4RS*, 9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-iloxi)propan-1-amina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 15,9, 8,2 Hz, 1H), 1,47 - 1,05 (m, 5H), 3,71 (td, J = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 7,3Hz, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 1H), 2,22 - 1,64 (m, 10H).
107	 HCl	clorhidrato de ((4aSR*,5RS*, 10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)-3-(2,3-diclorofenil)urea	¹ H RMN (DMSO) δ ppm: 9,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,26 - 2,04 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,38 (m, 5H), 1,34 - 1,09 (m, 4H), 1,05 - 0,83 (m, 2H).
108	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-9-metoxi-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,41 - 7,24 (m, 5H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,45 - 3,22 (m, 5H), 3,20 - 3,04 (m, 4H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,39 - 2,08 (m, 3H), 1,90 - 1,54 (m, 5H), 1,39 - 1,17 (m, 1H).
109		clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-(1-(4-clorobencil)pi peridin-4-il)-9-metoxi-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,59 - 7,49 (m, 4H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 - 3,51 (m, 4H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 3,16 - 2,96 (m, 2H), 2,45 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 2H), 1,67

ej.	estructura	nombre químico	RMN
	 HCl		- 1,47 (m, 3H), 1,42 - 1,24 (m, 1H).
110	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5-(1- etilpiperidin-4-il)-9- (isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2- c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,75 - 3,51 (m, 3H), 3,42 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,05 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70 - 2,46 (m, 2H), 2,27 - 2,02 (m, 4H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,59 (m, 5H), 1,49 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,56 - 1,40 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
111	 HCl	clorhidrato de 4- ((4aSR*,5RS*, 10bSR*)-5- ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2- c]quinolin-9-iloxi)butan-1- amina	¹ H RMN (cdcl ₃) δ ppm: 11,24 - 10,43 (m, 2H), 8,57 - 7,95 (m, 1H), 7,84 - 7,40 (m, 1H), 7,12 - 6,72 (m, 1H), 5,08 - 4,75 (m, 1H), 4,18 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,40 (m, 1H), 3,42 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 2,86 (m, 1H), 2,67 - 0,84 (m, 45H).
112	 HCl	clorhidrato de 3- ((4aSR*,5RS*, 10bSR*)-5- ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b -hexahidro-2H-pirano[3,2- c]quinolin-9-iloxi)propan-1- amina	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 2H), 3,92 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 12,1, 3,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66-2,41 (m, 2H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 2,09 - 1,65 (m, 8H), 1,66 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,01 (m, 5H).
113	 HCl	clorhidrato de (4aSR*,5RS*,1 0bSR*)-5- ciclohexil-9-(metiltio)- 3,4,4a,5,6,10b -hexahidro- 2H-pirano[3,2-c]quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm: 7,84 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,63-2,43 (m, 2H), 2,28 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,45 (m, 9H), 1,45 - 1,12 (m, 4H), 1,12 - 0,85 (m, 1H).

Ejemplo 114: Preparación de (4aS,5R,10bS)-9-(isopentiloxi)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina

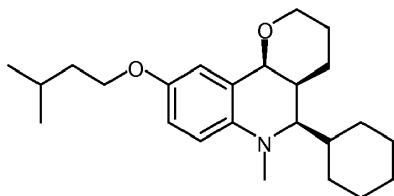


5 A partir del ejemplo 101, se llevó a cabo una separación por HPLC quiral (t_r 80 min, 98/2 Heptano/EtOH v/v 10 ml/min, Chiralpak AD-H 2*25 cm, 5µm, Daicel) y se obtuvo el ejemplo 114.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm: 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 3H), 2,91 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,82 (dp, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,43 (dd, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Preparación de compuestos de fórmula (Ie)

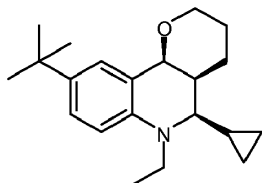
Ejemplo 115: Síntesis de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-6-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina.



- 5 A un vial para microondas se agregó secuencialmente (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (base del ejemplo 27) (200mg, 0,56 mmol, 1 equiv.), metanol (2,5 mL) y NaBH(OAc)₃ (237 mg, 1,12 mmol, 2 equiv.). El vial para microondas se tapó con un septo y se agregó formaldehído (43 µL, 1,4 mmol, 2,5 equiv.) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se calentó mediante calentamiento con microondas a 120 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto
- 10 bruto se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con disolución de NaHCO₃ saturada. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida después de la filtración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Combiflash (SiO₂, c-Hexano/ AcOEt) para proporcionar (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-6-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (32 mg, 15 %) como un sólido blanco.
- 15 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 6,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,65-3,43 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1 H), 2,30 - 2,15 (m, 1 H), 1,92 - 1,59 (m, 10H), 1,53 - 1,40 (m, 1 H), 1,34 - 1,03 (m, 6H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,99 - 0,78 (m, 1H).

Preparación de compuestos de fórmula (Id)

- 20 Ejemplo 116: Síntesis de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-terc-butil-5-ciclopropil-6-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina



- 25 A una disolución agitada de 1-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-terc-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5-tetrahydro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-6(10bH)-il)etanona (230 mg, 0,702 mmol, 1 equiv.) en thf seco (10 mL), en atmósfera de argón, se agregó a través de una jeringa una disolución de LiAlH₄ (1 M en THF, 1,40 mL, 1,405 mmol, 2 equiv.) gota a gota a 0 °C en argón. Se dejó que la reacción alcanzara ta y luego se calentó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar hasta alcanzar ta, la mezcla de reacción se aplacó mediante la adición de disolución de tartrato de sodio saturada y se extrajo con AcOEt dos veces. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida después de la filtración para proporcionar (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-terc-butil-5-ciclopropil-6-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina (13 mg, 6 %) como un aceite incoloro.
- 30 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 7,41 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,76 - 3,54 (m, 3H), 3,48 (td, J = 11,4, 2,1 Hz, 1 H), 2,42 (dd, J = 9,5, 2,3 Hz, 1 H), 2,28 - 2,11 (m, 1 H), 1,93 - 1,78 (m, 1 H), 1,77 - 1,61 (m, 1 H), 1,29 (s, 9H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 - 0,92 (m, 1 H), 0,92 - 0,72 (m, 3H), 0,69 - 0,51 (m, 1 H), 0,50 - 0,36 (m, 1 H), 0,25 - 0,10 (m, 1H).

Estudio farmacológico

- 35 La preparación de la membrana cerebral y los ensayos de unión para el receptor σ₁ se llevaron a cabo como se describe (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, and F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [³H](+)-pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones. Se homogeneizaron cerebros de cobayas en 10 vols. (p/v) de Tris-HCl 50 mM 0,32 M sacarosa, pH 7,4, con un Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 segundos. El homogenato se centrifugó a 1000g
- 40 durante 10 min a 4 °C y los sobrenadantes se recogieron y centrifugaron nuevamente a 48.000g durante 15 min a 4 °C. El sedimento se volvió a suspender en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó 37 °C durante 30 min y se centrifugó a 48.000g durante 20 min a 4 °C. A continuación, el sedimento se volvió a suspender en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta el uso.

- 5 El radioligando utilizado fue [^3H]-(+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200 μl . La incubación se inició con la adición de 100 μl de membrana a una concentración final de tejido de aproximadamente 5 mg tejido peso neto/mL y el tiempo de incubación fue de 150 min a 37 °C. Después de la incubación, se recogieron las membranas sobre una placa de filtración de fibra de vidrio pretratada (MultiScreen-FC, Millipore) con 0,1 % de polietilenimina. Los filtros se lavaron dos veces con 200 μl de tampón de lavado (50 mM Tris Cl, pH = 7,4) y luego se agregaron 25 μl de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejó que las microplacas reposaran durante varias horas y luego se cuantificaron mediante espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). La unión no específica se determinó con 1 μM haloperidol.

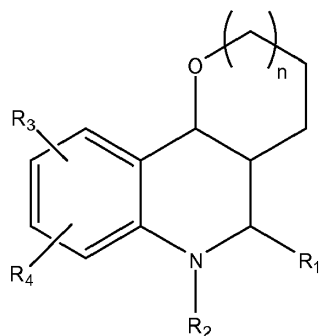
Ejemplo	K _i [nM]
1	186,6
6	15,1
16	121,6
27	51,6
32	108,0
41	131,3
55	194,4
59	131,9
60	42,6
63	61,9
67	310,7
71	349,3
84	244,5
85	154,6
86	78,2
87	302,2
91	267,2
92	110,3
93	79,3
95	89,1
100	535,8
101	84,0

ES 2 627 530 T3

Ejemplo	K _i [nM]
103	337,2
105	124,2
106	25,3
108	279,1
109	27,2
110	316,5
111	241,9
112	133,6
114	30,0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

Donde

R₁ es un cicloalquilo C₃₋₉ saturado o insaturado opcionalmente monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S, que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente monosustituido;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido o -CH₂R₅;

R₃ y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; -NO₂; -CF₃; -OH; -SH; -NR₅R₆; -CN; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo C₃₋₉ saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; un arilo sustituido o insustituido; -NHC(O)NHR₇; -NHC(S)NHR₇; -C(O)OR₈; -OR₉; -NR₁₀C(O)R₁₁; -SR₁₂; -C(O)NR₁₃R₁₄; -SO₂NR₁₅R₁₆ o halógeno;

R₅ a **R₁₂** se seleccionan independientemente de hidrógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; arilo sustituido o insustituido; cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o insustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o heteroarilo sustituido o insustituido que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

R₁₃ a **R₁₆** se seleccionan independientemente de hidrógeno; un radical alifático C₁₋₁₀ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido; arilo sustituido o insustituido; cicloalquilo C₃₋₉ sustituido o insustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo seleccionado de N, O o S que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido; o heteroarilo sustituido o insustituido que se puede condensar con un sistema de anillo mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido;

o **R₁₃** a **R₁₆** junto con el nitrógeno puente forman un cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo seleccionado de N, O o S;

n es 0 o 1;

en donde los sustituyentes para los radicales cicloalquilo C₃₋₉, radical alifático C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R" a través del cual R' y opcionalmente R" para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

con la condición de que al menos uno de R₃ o R₄ sea siempre diferente de hidrógeno y con la condición de que cuando R₁ es ciclohexilo, tetrahydrofurano insustituido o pirrolidina sustituida, si R₃ o R₄ están en la posición 8 cuando n=0 o en la posición 9 cuando n=1, no sean terc-butilo,

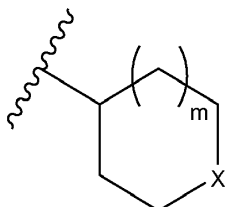
o una sal, un racemato, estereoisómeros puros o mezclas de estereoisómeros o solvato farmacéuticamente aceptables de estos,

y donde el compuesto no es uno de:

• 9-*terc*-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-*c*]quinolina

5 • 9-*n*-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-*c*]quinolina.

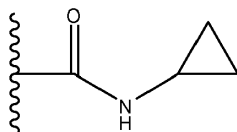
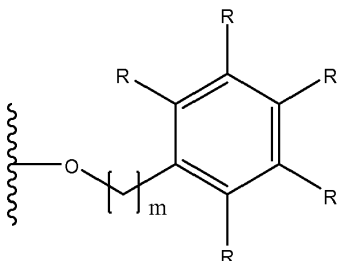
2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde **R₁** es ciclopropilo, adamantilo o el siguiente grupo:



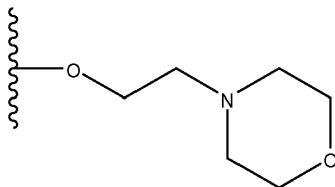
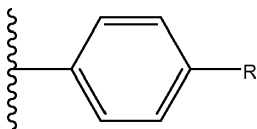
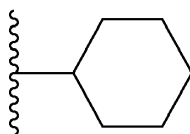
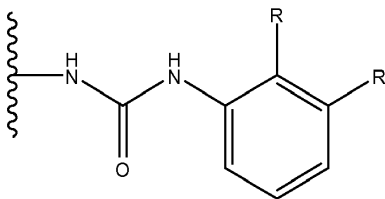
donde X representa un -CH₂-, -O-, -NR₁₇- o -S- y m=0 o 1, mientras que R₁₇ es un alquilo C₁₋₆, un bencilo o un hidrógeno.

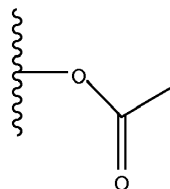
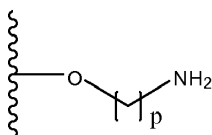
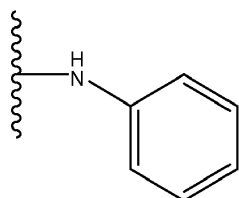
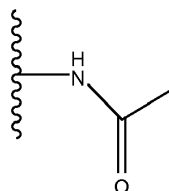
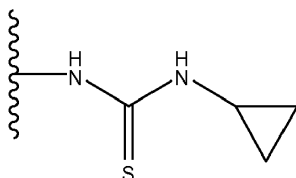
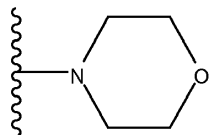
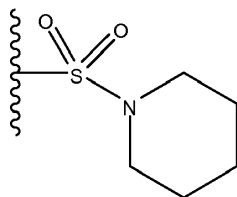
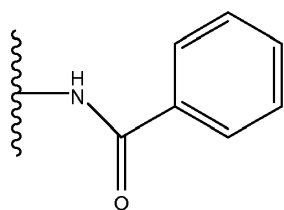
10 3. Un compuesto según la reivindicación 1 donde **R₂** es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 donde **R₃** y **R₄** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; -NO₂; -CF₃; -OH; -SH; -NR₅R₆; -CN; un alquilo C₁₋₆ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; -NHC(O)NHR₇; -C(O)OR₈; -OR₉; -SR₁₂; -SO₂NR₁₅R₁₆ o un grupo seleccionado de:



15

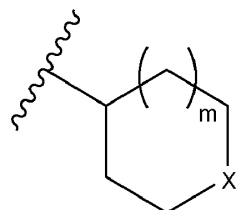




5

donde R representa independientemente un hidrógeno; alquilo C₁₋₆ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, un -OH o un halógeno y donde m=0 o 1 y p=3 o 4.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde **R**₁ es ciclopropilo; adamantilo; o el siguiente grupo:



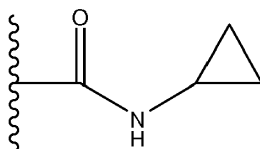
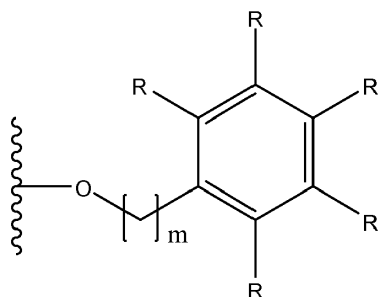
10

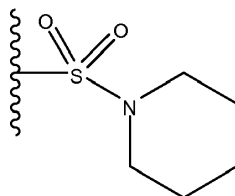
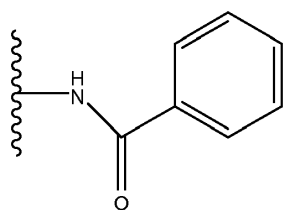
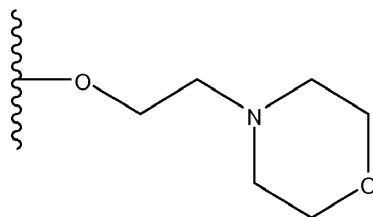
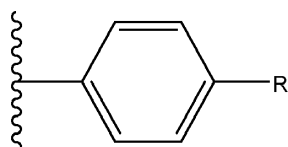
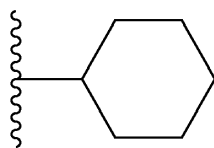
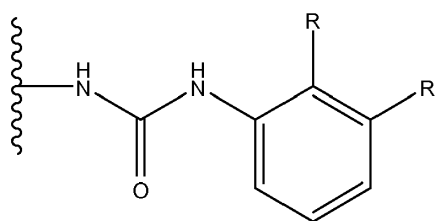
donde X representa un -CH₂-, -O-, -NR₁₇- o -S- y m=0 o 1 mientras que **R**₁₇ es un alquilo C₁₋₆ o un hidrógeno;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

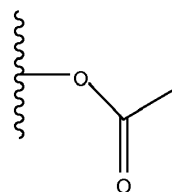
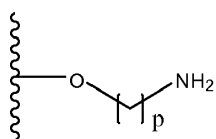
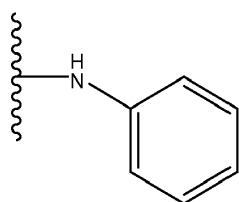
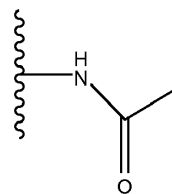
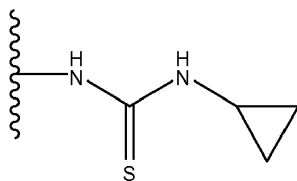
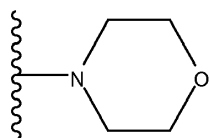
R₃ y **R**₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; -NO₂; -CF₃; -OH; -SH; -NR₅R₆; -CN; un alquilo C₁₋₆ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; -NHC(O)NHR₇; -C(O)OR₈; -OR₉; -SR₁₂; -SO₂NR₁₅R₁₆ o un grupo seleccionado de:

15



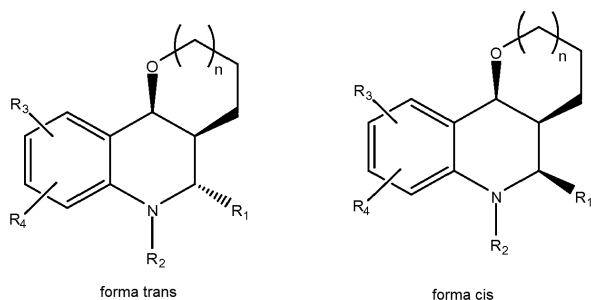


5



10 donde R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{14} , R_{15} y R_{16} son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y **R** representa independientemente un hidrógeno; un alquilo C_{1-6} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; un -OH; o un halógeno y donde $m=0$ o 1 y $p=3$ o 4.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de isómero cis o isómero trans:



donde R₁, R₂, R₃, R₄ y n tienen el mismo significado que en cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 seleccionado del grupo que consiste en:

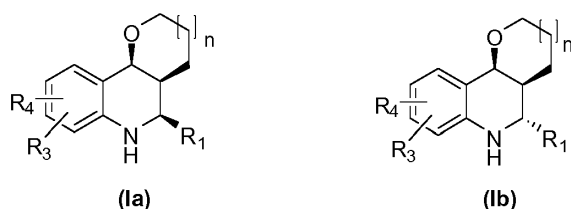
- 5
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-(3-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - clorhidrato de 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)urea;
- 10
 - clorhidrato de N-((4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)pentanamida;
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-N-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxamida;
- 15
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-10-amina;
 - (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-8-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 20
 - clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-etilo;
 - (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-ol;
 - (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-10-nitro-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-terc-butil-5-ciclopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-metoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 25
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 30
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(trifluorometiltio)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-fluoro-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-isopropil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 35
 - clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-7-(trifluorometoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;

- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-butil-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5,9-diciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 5 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5SR*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-butoxi-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-propoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 10 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-propoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(isopentiloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-propilo;
- 15 • clorhidrato de 4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4SR*,9bSR*)-propilo;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(trifluorometoxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de N-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)acetamida;
- 20 • clorhidrato de N-((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-il)acetamida;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-propilo;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-butoxi-4-ciclohexil-6-fluoro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(2-morfolinoetoxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 25 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-butoxi-4-ciclohexil-7-fluoro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-butoxi-5-ciclohexil-8-fluoro-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-nitro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 30 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-yodo-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-10-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- 35 • (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-butoxi-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de N-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)benzamida;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-fenoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 40 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-fenoxi-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;

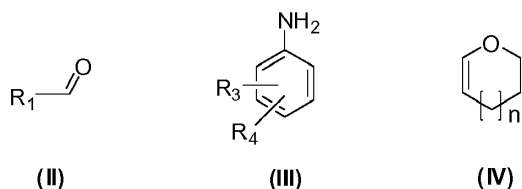
- clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-metilo;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(4-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 5 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-p-tolil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 4-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)fenol;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 10 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-pentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(piperidin-1-ilsulfonil)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-pentil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 15 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-morfolino-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-adamantil-9-fenoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(2-clorofenoxi)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(2-morfolinoetoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 20 • clorhidrato de 5-adamantil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-propilo;
- clorhidrato de 5-ciclohexil-7-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-metilo;
- 25 • clorhidrato de 5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-7-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-fenoxi-5-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-yl)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 5-ciclopentil-7-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-metilo;
- 30 • clorhidrato de 5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-10-carboxilato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 4-ciclopentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-7-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-etilo;
- 35 • clorhidrato de 4-ciclopentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-9-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-etilo;
- clorhidrato de 1-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)-3-ciclopropiltiurea;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-carbonitrilo;
- 40 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-(piperidin-1-ilsulfonil)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclopentil-8-(piperidin-1-ilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;

- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-N,N-dimetil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-N,N-dietil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida;
- 5 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-ol;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-pentil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-pentil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(4-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- 10 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(4-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(benciloxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-N-propil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina-9-sulfonamida;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(4-fluorobenciloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 15 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(4-fluorobenciloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-(3,4-diclorofenoxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(3,4-diclorofenoxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina-8-carboxilato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-etilo;
- 20 • clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-pentil-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-8-(2-clorofenoxi)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-N-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-amina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-etoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 25 • clorhidrato de N-((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-il)benzamida;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-(isopentiloxi)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 30 • (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-6-(isopentiloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-8-morfolino-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-metoxi-5-(piperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 35 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclopentil-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de 3-((3aSR*,4RS*,9bSR*)-4-ciclohexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolin-8-iloxi)propan-1-amina;
- clorhidrato de 1-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-il)-3-(2,3-diclorofenil)urea;
- 40 • clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-metoxi-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;

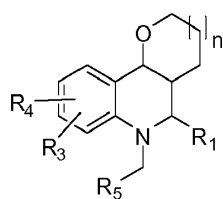
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-9-metoxi-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-(1-etilpiperidin-4-il)-9-(isopentiloxi)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 5 • clorhidrato de 4-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-iloxi)butan-1-amina;
- clorhidrato de 3-((4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-9-iloxi)propan-1-amina;
- clorhidrato de (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(metiltio)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- 10 • clorhidrato de (4aS,5R,10bS)-9-(isopentiloxi)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-5-ciclohexil-9-(isopentiloxi)-6-metil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina;
- (4aSR*,5RS*,10bSR*)-9-terc-butil-5-ciclopropil-6-etil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para utilizar como medicamento.
- 15 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma, en donde la enfermedad o afección es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que incluyen alodinia y/o hiperalgesia, de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, deficiencias de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognoscitivos,
- 20 enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluidas la cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular, depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.
10. Un compuesto para uso según la reivindicación 9, donde la alodinia es alodinia mecánica o alodinia térmica.
- 25 11. Un compuesto para uso según la reivindicación 9, donde el dolor neuropático es hiperpatía.
12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia) y/o (Ib):



donde R₁, R₃, R₄ y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, el proceso comprende la reacción de múltiples componentes en un disolvente orgánico y en presencia de un ácido prótico o de Lewis entre los compuestos de fórmula general (II), (III) y (IV):

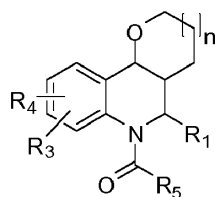


13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (Id):



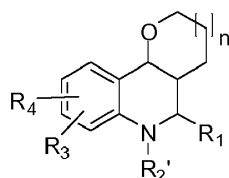
(Id)

donde R₁, R₃, R₄, R₅ y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, el proceso comprende la reducción de un compuesto de fórmula general (Ic):



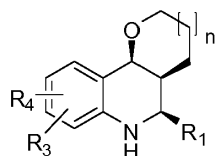
(Ic)

5 14. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ie):

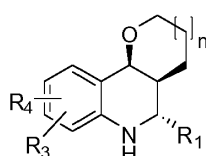


(Ie)

donde R₁, R₃, R₄ y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1 y R_{2'} es un alquilo C₁₋₆ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, el proceso comprende la reacción en un disolvente prótico y en presencia de un agente reductor de un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

con un aldehído que tiene la cantidad de átomos de carbono y la estructura correspondiente deseada para el sustituyente R_{2'}.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, un racemato, estereoisómeros puros o mezclas de estereoisómeros o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y al menos un vehículo, aditivo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.