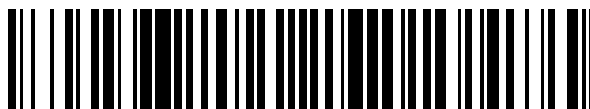


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 009**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 311/96 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2012** **PCT/US2012/030327**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012** **WO12129495**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012** **E 12760456 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017** **EP 2688403**

54 Título: **Ligandos de receptores de opioides y métodos para utilizar y obtener los mismos**

30 Prioridad:

23.03.2011 US 201161466809 P
09.02.2012 US 201261596808 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2017

73 Titular/es:

TREVENA, INC. (100.0%)
1018 West 8th Avenue Suite A
King Of Prussia, PA 19406, US

72 Inventor/es:

YAMASHITA, DENNIS;
GOTCHEV, DIMITAR;
PITIS, PHILIP;
CHEN, XIAO-TAO;
LIU, GUODONG y
YUAN, CATHERINE C.K.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 632 009 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

Ligandos de receptores de opioides y métodos para utilizar y obtener los mismos

Campo

Esta divulgación se refiere a una familia de compuestos que actúan como ligandos de receptores de opioides. Dichos compuestos pueden proporcionar beneficios terapéuticos en el tratamiento del dolor.

Antecedentes

Los receptores de opioides (OR) median las acciones de la morfina y opioides similares a la morfina, incluyendo la mayoría de los analgésicos clínicos. Se han descrito tres tipos de receptores de opioides molecularmente y farmacológicamente diferentes: δ , κ y μ . Más aun, se cree que cada tipo tiene subtipos. Los tres tipos de receptores de opioides parecen compartir los mismos mecanismos funcionales a nivel celular. Por ejemplo, la activación de los receptores de opioides provoca la inhibición de adenilato ciclasa y recluta β -arrestina.

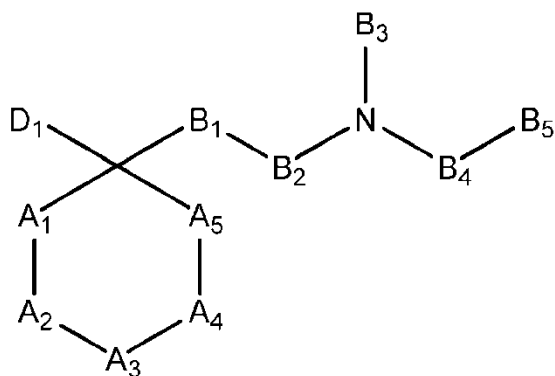
Cuando se proporcionan dosis terapéuticas de morfina a pacientes con dolor, los pacientes informan que el dolor es menos intenso, menos incómodo o desaparece completamente. Además de experimentar alivio de la aflicción, algunos pacientes experimentan euforia. Sin embargo, cuando la morfina se proporciona en una dosis seleccionada para el alivio del dolor a un individuo sin dolor, la experiencia no siempre es placentera; las náuseas son comunes y también puede ocurrir que vomite. Puede provocar somnolencia, incapacidad para concentrarse, dificultad en la actividad mental, apatía, actividad física disminuida, agudeza visual reducida y letargo.

Existe una necesidad constante de nuevos moduladores de OR para usar como analgésicos. Existe una necesidad adicional de agonistas de OR como analgésicos que tengan efectos secundarios reducidos. Existe una necesidad adicional de agonistas de OR como analgésicos que tengan efectos secundarios reducidos para el tratamiento del dolor, disfunción inmune, inflamación, reflujo esofágico, afecciones neurológicas y psiquiátricas, afecciones urológicas y reproductivas, medicamentos para el consumo de drogas y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, agentes cardiovasculares y/o agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias y tos. El documento US 2009/247561 describe compuestos que tienen afinidad por el receptor de opioides μ y el receptor ORL1, métodos para su producción, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para el tratamiento del dolor y otras afecciones.

Compendio

Esta divulgación describe ligandos de receptores de opioides (OR). También describe métodos de modulación de la actividad de los receptores de opioides utilizando las composiciones descritas en la presente. Ciertas composiciones descritas en la presente actúan como agonistas de los receptores de opioides. Otras composiciones descritas en la presente actúan como antagonistas de los receptores de opioides.

En la presente también se describen compuestos que tienen la estructura de Fórmula I:



I

En la estructura anterior, las variables A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , B_1 , B_2 , B_3 , B_4 , B_5 y D_1 pueden seleccionarse de los respectivos grupos de restos químicos que se describen más adelante. También se proporcionan derivados y miméticos de ligandos de OR. También se proporcionan procesos para preparar estos compuestos.

En la presente también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos tal como se describe en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. Naturalmente, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse de cualquier forma, tal como un sólido o solución (por ejemplo, solución acuosa) tal como

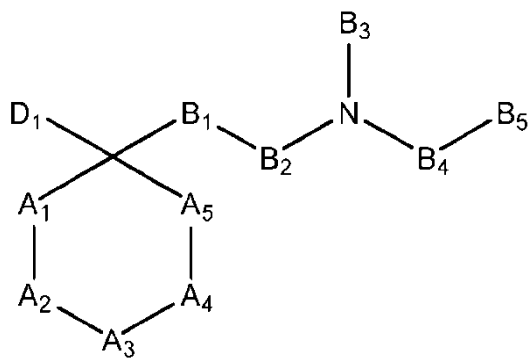
se describe adicionalmente a continuación. Los compuestos descritos en la presente, por ejemplo, pueden obtenerse y utilizarse en una forma liofilizada solos o con aditivos adecuados.

En la presente también se describen métodos para el tratamiento del dolor y trastornos relacionados con el dolor. Dicho método comprendería administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente a un sujeto o sujeto que lo necesite.

Descripción detallada

Esta divulgación describe una familia de compuestos, ligandos de OR, con un perfil único. Los compuestos descritos en la presente actúan como agonistas o antagonistas de la transducción de señales mediada por receptores de opioides (OR). Los ligandos de estos receptores pueden utilizarse para tratar patologías asociadas con los OR, incluyendo dolor y trastornos relacionados con el dolor. Los aspectos de la invención para los cuales se busca protección son tal como se definen en las reivindicaciones.

Los compuestos también comprenden la Fórmula I:



en donde: A₁ es nulo, CH₂, CHR₁, CR₁R₂, CH, CR₁, O, S, SO, SO₂, NH o NR₁; A₂ es nulo, CH₂, CHR₅, CR₅R₆, CH, CR₅, O, S, SO, SO₂, NH o NR₅; A₃ es nulo, CH₂, CHR₇, CR₇R₈, O, S, SO, SO₂, NH, NR₇, CH o CR₇; A₄ es nulo, CH₂, ciclo de la fórmula C(CH₂)_n, en donde n = 2-5, CHR₉, CR₉R₁₀, O, S, SO, SO₂, NH, NR₉, CH o CR₉; y A₅ es nulo, CH₂, CHR₁₁, CR₁₁R₁₂, CH₂CH₂, CHR₁₁CH₂, CH₂CHR₁₁, CHR₁₁CHR₁₂, O, S, SO, SO₂, NH, NR₁₁, CH o CR₁₁.

No más de 2 de 5 A_a (específicamente A₁, A₂, A₃, A₄, A₅) pueden ser nulos al mismo tiempo. El número de heteroátomos de A₁ a A₅ no puede ser más de 2 al mismo tiempo y los fragmentos O-O, S-O; S-S; S-N en la estructura del anillo se excluyen de esta composición.

El anillo que contiene A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ y el carbono conectado a D₁ puede fusionarse con otro anillo, tal como benceno, piridina, pirimidina, furano, tiofeno o piridazina, los cuales no se limitan a estos ejemplos, en donde el biciclo resultante es químicamente estable y sintéticamente accesible. También se entiende que los anillos fusionados mencionados anteriormente podrían estar sustituidos múltiplemente por ciano, halógeno, alquilo, alquilo ramificado, alquilo halogenado, hidroxilo, alquilo, formilo, acetilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercaptanilo, alquilmercaptanilo y otros grupos de sustitución pequeños. Los enlaces entre A₁ y A₂, A₂ y A₃, A₃ y A₄, A₄ y A₅ pueden ser independientemente un enlace simple o un enlace doble. Los enlaces entre A₁ y A₂, A₂ y A₃, A₃ y A₄, A₄ y A₅ no pueden ser un enlace doble al mismo tiempo.

A₂ y A₄ pueden estar conectados mediante un puente de carbono. Ejemplos de dicho puente incluyen -CH₂- y -CH₂CH₂-.

B₁ es CH₂, CHR₁₃, CR₁₃R₁₄, O, S, SO, SO₂, NH, NR₁₃, CR₁₃ o CO. B₂ es CH₂, CHR₁₅, CR₁₅R₁₆, CR₁₅ o CO. B₃ es H, alquilo, alquilo ramificado, alquilo halogenado, arilo, arilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo ramificado, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo o alquilsulfonilo. B₄ es nulo, alquilo C₁-C₆, CH₂, CH₂CH₂, CHR₁₉, CR₁₉R₂₀ o CO. Cuando B₄ es un alquilo, uno o más de los hidrógenos pueden reemplazarse por un deuterio. B₅ es alquilo, alquilo ramificado, alquilo halogenado, alquilo sustituido por carbociclo, arilo, carbociclo o arilalquilo.

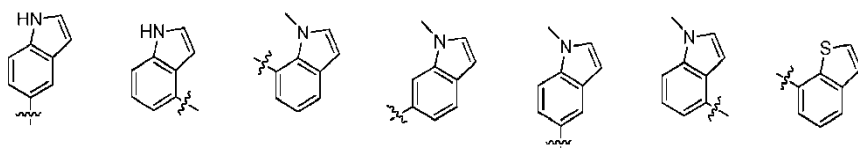
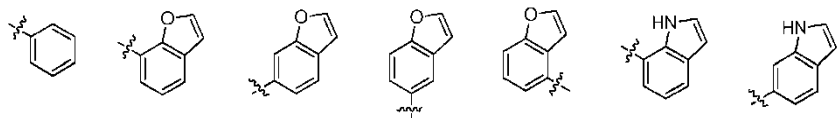
Arilo, heteroarilo y carbociclo (no aromático)/heterociclo (no aromático con 1-3 heteroátomos, incluyendo O, N, S) no están sustituidos o están sustituidos por grupos de sustitución pequeños. Grupos de sustitución pequeños pueden ser ciano, halógeno, alquilo, alquilo ramificado, alquilo halogenado, hidroxilo, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercaptanilo, alquilmercaptanilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilo, arilalquilo, carbociclo o carbociclo-alquilo. Los grupos de sustitución pequeños pueden seleccionarse de F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, t-Bu, CN, OH, OMe, OEt, O-iPr, OCF₃, NH₂, NHMe, NMe₂, metoxycarbonilo, metanosulfonilo, Ph, bencilo, MeSO₂, formilo y acetilo.

Carbociclo puede contener enlace dobles, pero no deberían ser aromáticos.

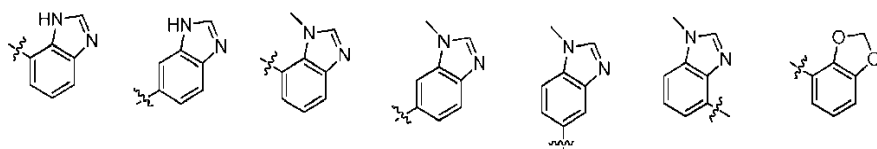
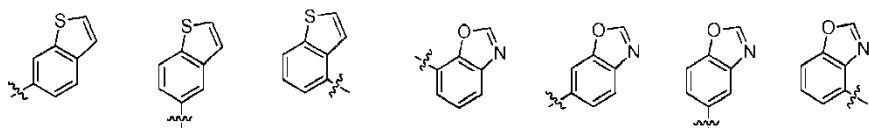
D₁ es un grupo arilo o heteroarilo o un carbociclo.

Un grupo arilo es un grupo aromático monocíclico o un grupo aromático bicíclico. Un grupo heteroarilo puede contener heteroátomos en el grupo aromático. Las siguientes estructuras son algunos ejemplos de grupos arilo y heteroarilo representativos, pero los grupos arilo y heteroarilo no se limitan a esos ejemplos:

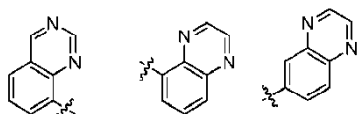
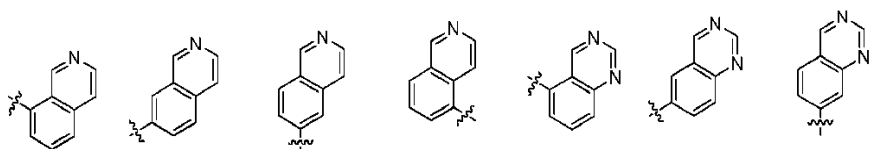
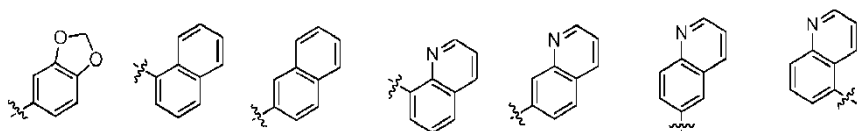
5



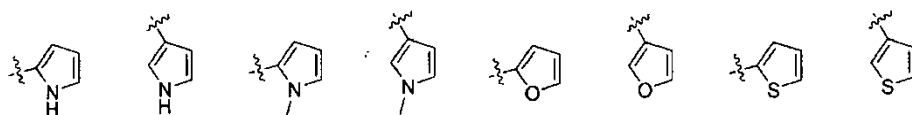
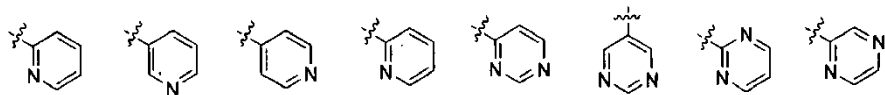
10



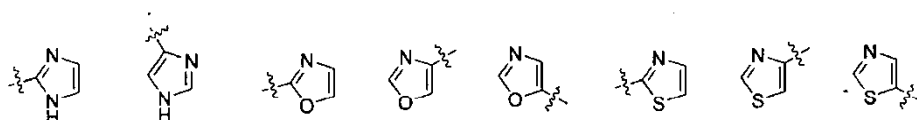
15

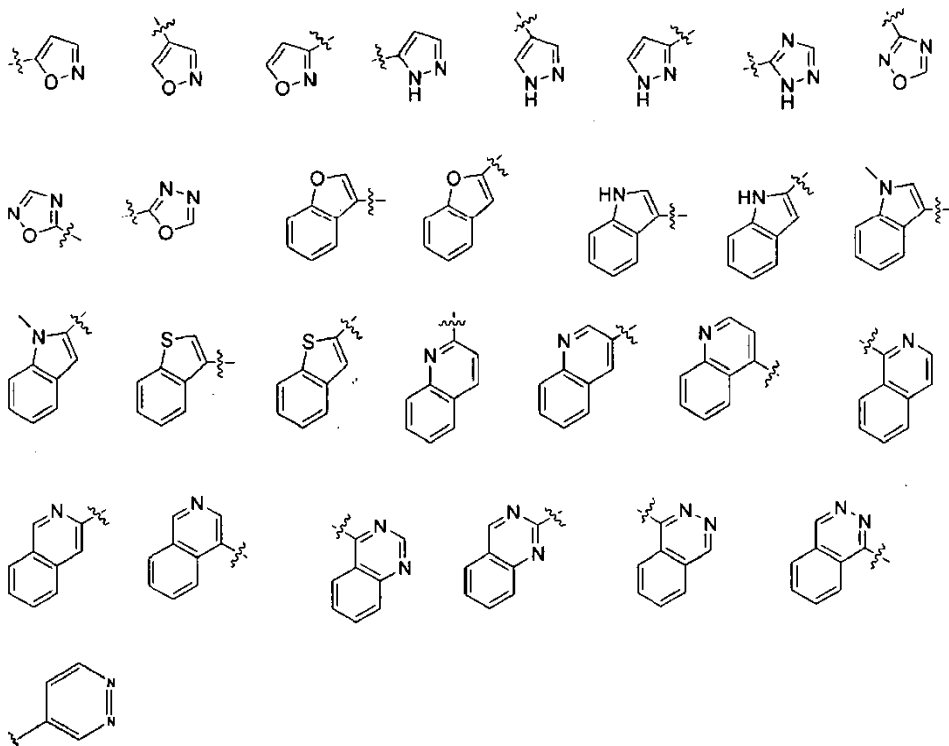


20

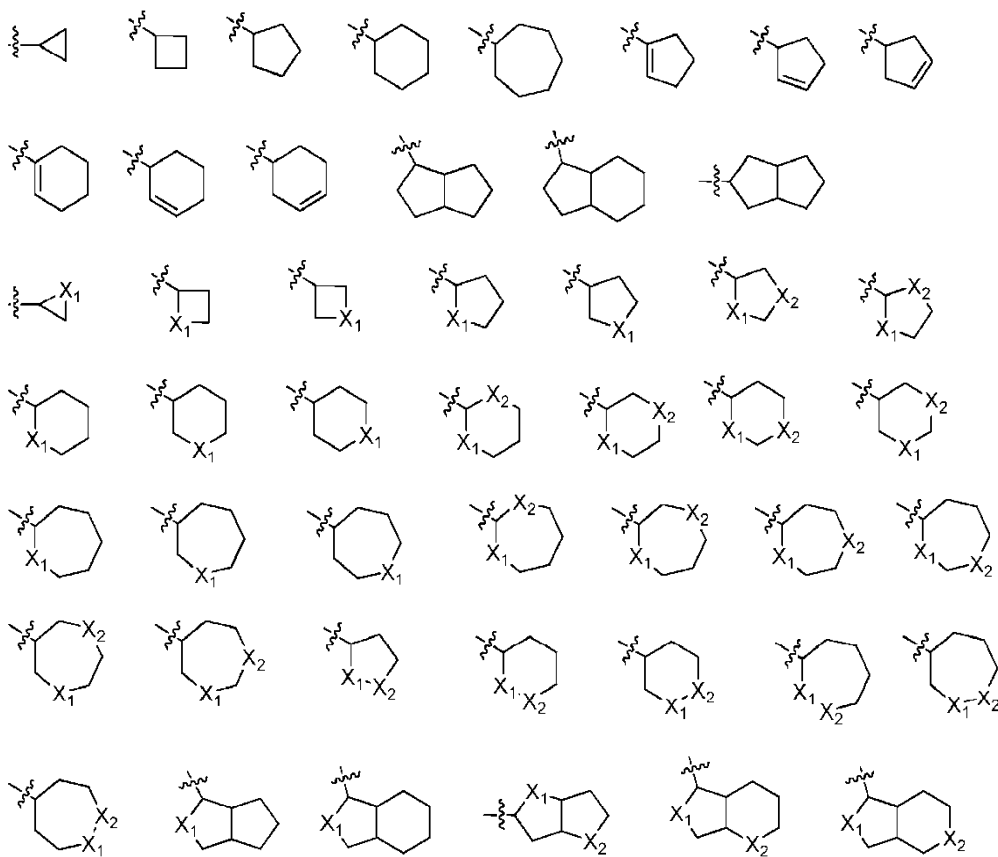


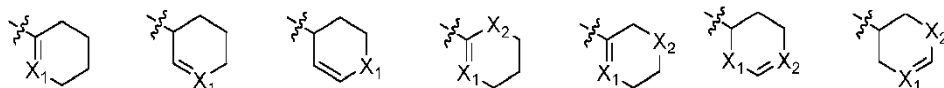
25





10 Carbociclo es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico no aromático. Las siguientes estructuras son algunos ejemplos de carbociclo representativo, pero el carbociclo no se limita a esos ejemplos:





en donde X_1 y X_2 en los ejemplos de carbociclo son independientemente O, S, N, NH o NR_{18} .

Los grupos arilo y heteroarilo pueden estar independientemente mono o múltiplemente sustituidos por ciano, halógeno, alquilo, alquilo ramificado, alquilo halogenado, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercaptanilo, alquilmercaptanilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilo, arilalquilo, carbociclo, carbociclo-alquilo y/u otros grupos de sustitución pequeños. En algunos casos, los grupos de sustitución pequeños se seleccionan de F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, i-Pr, t-Bu, CN, OH, OMe, OEt, O-iPr, OCF_3 , NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , metoxycarbonilo, metanosulfonilo, Ph, bencilo, formilo y acetilo.

D_1 es un arilo, heteroarilo o un carbociclo.

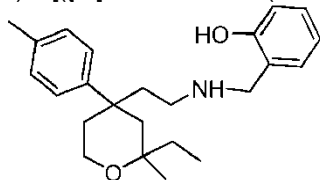
R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{18} , R_{19} y R_{20} son independientemente: ciano, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo ramificado, alquilo halogenado, alquilo halogenado ramificado, arilo, arilalquilo, carbociclo, carbociclo-alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo ramificado, alquilcarbonilo halogenado, alquilcarbonilo halogenado ramificado, arilcarbonilo o alcóxicarbonilo. R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{18} , R_{19} y R_{20} pueden ser independientemente F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, i-Pr, t-Bu, CN, OH, OMe, OEt, O-iPr, metoxycarbonilo, fenilo, bencilo, formilo o acetilo, cuando la estructura resultante sea estable.

R_1 y R_2 , R_5 y R_6 , R_7 y R_8 , R_9 y R_{10} , R_{11} y R_{12} , R_{13} y R_{14} , R_{15} y R_{16} , R_{19} y R_{20} o R_{15} y R_{19} pueden formar un monociclo.

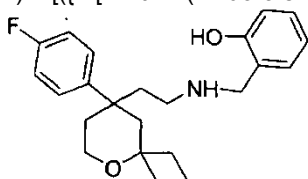
Me es metilo; Et es etilo; i-Pr es i-propilo; t-Bu es t-butilo; Ph es fenilo.

Los siguientes compuestos pueden excluirse del género de compuestos:

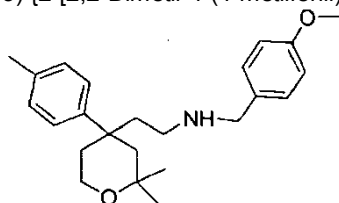
1) 2-[(2-[2-Etil-2-metil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil]amino)metil]fenol



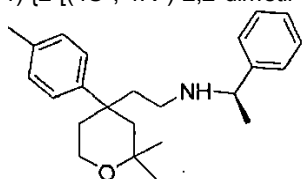
2) 2-[(2-[2-Etil-4-(4-fluorofenil)-2-metiloxan-4-il]etil]amino)metil]fenol



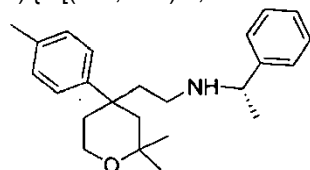
3) {2-[2,2-Dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(4-metoxifenil)metil]amina



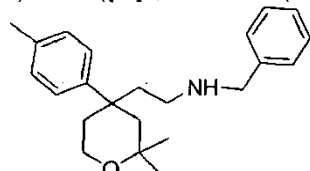
4) {2-[(4S*, 4R*)-2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(1R)-1-feniletil]amina



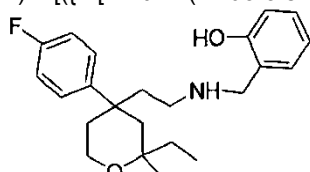
5) {2-[(4S*, 4R*)-2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(1S)-1-feniletil]amina



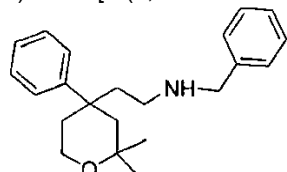
6) Bencil(2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil)amina



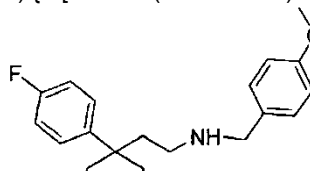
5 7) 2-[(2-{2-[2-Etil-4-(4-fluorofenil)-2-metiloxan-4-il]etil}amino)metil]fenol



8) Bencil[2-(2,2-dimetil-4-feniloxan-4-il)etil]amina

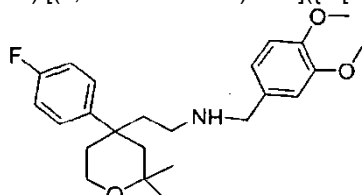


9) {2-[2-Etil-4-(4-fluorofenil)-2-metiloxan-4-il]etil}[(4-metoxifenil)metil]amina

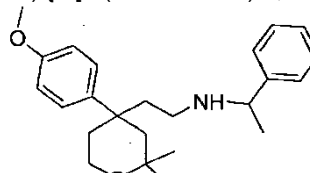


10

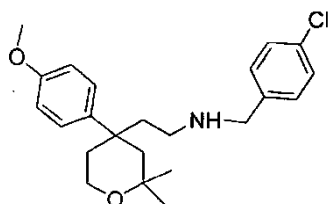
10) [(3,4-Dimetoxifenil)metil]({2-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil})amina



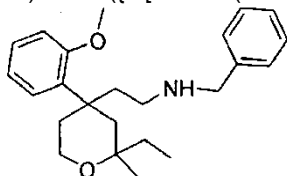
11) {2-[4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(1-feniletil)amina



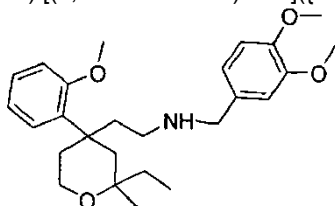
15 12) [(4-Clorofenil)metil]({2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil})amina



13) Bencil({2-[2-etil-4-(2-metoxifenil)-2-metiloxan-4-il]etil})amina

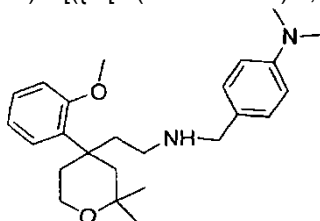


14) [(3,4-dimetoxifenil)metil]({2-[2-etil-4-(2-metoxifenil)-2-metiloxan-4-il]etil})amina

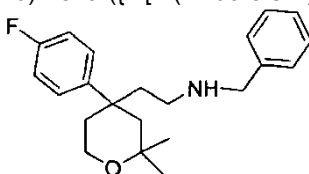


5

15) 4-[(2-[4-(2-Metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil)amino]metil-N,N-dimetilanilina

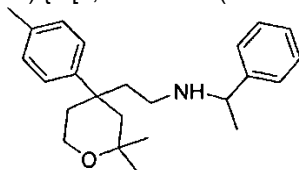


16) Bencil({2-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil})amina

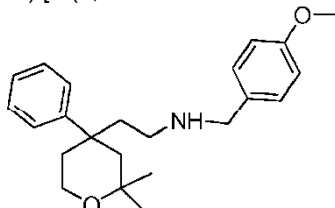


10

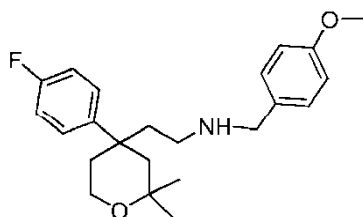
17) {2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}(1-feniletil)amina



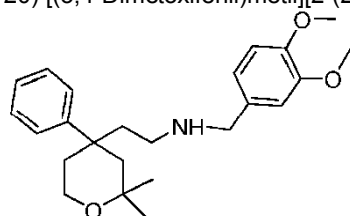
18) [2-(2,2-Dimetil-4-feniloxan-4-il)etil] [(4-metoxifenil)metil]amina



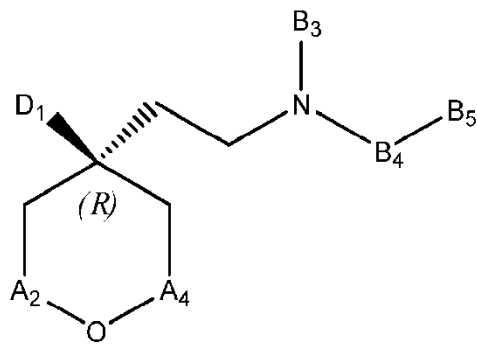
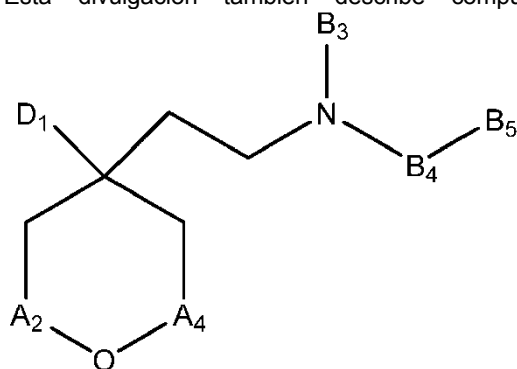
19) 2-[4-(4-Fluorofenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil[(4-metoxifenil)metil]amina



20) [(3,4-Dimetoxifenil)metil][2-(2,2-dimetil-4-feniloxan-4-il)etil]amina



5 Esta divulgación también describe compuestos que tienen la estructura de Fórmula II-1 y II-2:



10 en donde A_2 es CH_2 , CHR_5 , CR_5R_6 ; A_4 es CH_2 , CHR_9 , CR_9R_{10} o un ciclo de la fórmula $C(CH_2)_n$, en donde $n = 2-5$.

Además, R_5 , R_6 , R_9 y R_{10} son independientemente CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $n-Pr$, $n-Bu$, $i-Bu$, $sec-Bu$, $i-Pr$, $t-Bu$ o fenilo. Además, R_5 y R_6 o R_9 y R_{10} pueden formar un carbociclo monocíclico.

A_2 y A_4 pueden estar conectados mediante un puente de carbono. Este puente puede ser $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

15 Además, B_3 se selecciona de los siguientes: H, alquilo, alquilo ramificado, arilo, arilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo ramificado, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo y alquilsulfonilo. En algunos casos, B_3 es alquilo C1-C5. En algunos casos B_3 es H.

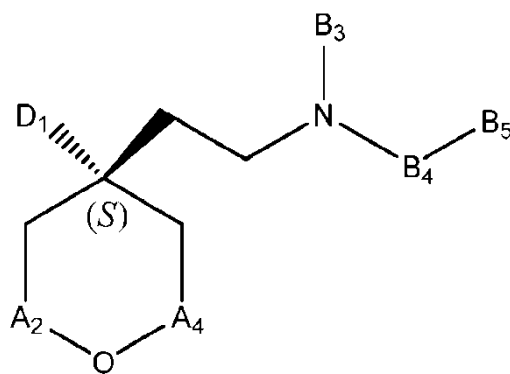
Además, B_4 es nulo, alquilo C1-C6, CH_2 , CH_2CH_2 , CHR_{19} , $CR_{19}R_{20}$ o CO. Además, R_{19} y R_{20} pueden formar un monociclo de la fórmula $(CH_2)_n$, en donde $n = 2-4$. B_5 es alquilo, alquilo ramificado, carbociclo, alquilo sustituido por carbociclo, arilo o arilalquilo.

20 Además, D_1 es un arilo o heteroarilo. Ejemplos de los grupos arilo y heteroarilo se muestran más adelante.

Cada grupo arilo y heteroarilo puede estar independientemente mono o múltiplemente sustituido por F, Cl, Br, CH_3 ,

CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, i-Pr, t-Bu, CN, OH, OMe, OEt, O-iPr, OCF₃, NH₂, NHMe, NMe₂, metoxycarbonilo, Ph, bencilo, formilo o acetilo. Esto es, cada grupo arilo y heteroarilo puede estar múltiplemente sustituido por el mismo sustituyente (es decir, 2 grupos cloro) o solo estar sustituido múltiplemente, aunque con diferentes grupos (por ejemplo, un grupo arilo o heteroarilo con 1 grupo cloro y 1 grupo metilo se consideraría múltiplemente sustituido).

Esta divulgación también describe compuestos que tienen la estructura de Fórmula III:



10 en donde A₂ es CH₂, CHR₅ o CR₅R₆; A₄ es CH₂, CHR₉, CR₉R₁₀ o un ciclo de la fórmula C(CH₂)_n, en donde n = 2-5.

Además, R₅, R₆, R₉ y R₁₀ son independientemente CH₃, CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, i-Pr, t-Bu o fenilo. R₅ y R₆ o R₉ y R₁₀ pueden formar un carbociclo monocíclico.

A₂ y A₄ pueden estar conectados mediante un puente de carbono. El puente puede ser -CH₂- o -CH₂CH₂-.

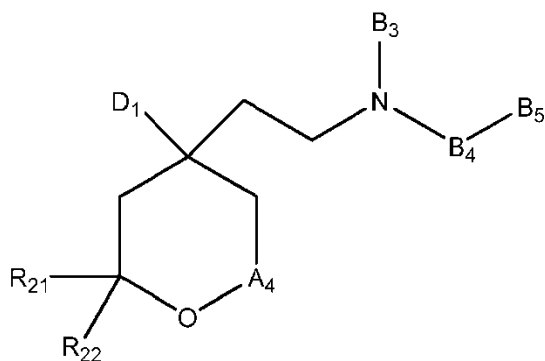
15 Además, B₃ se selecciona de H, alquilo, alquilo ramificado, arilo, arilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo ramificado, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo o alquilsulfonilo.

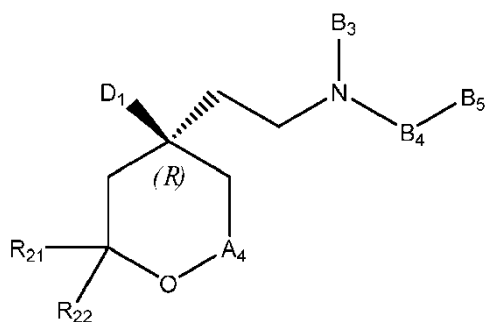
Además, B₄ es nulo, alquilo C₁-C₆, CH₂, CH₂CH₂, CHR₁₉, CR₁₉R₂₀ o CO. Además, R₁₉ y R₂₀ pueden formar un monociclo de la fórmula (CH₂)_n, en donde n = 2-4. B₅ es alquilo, alquilo ramificado, carbociclo, alquilo sustituido por carbociclo, arilo o arilalquilo.

Además, D₁ es un arilo o heteroarilo. Ejemplos de los grupos arilo y heteroarilo se muestran más adelante.

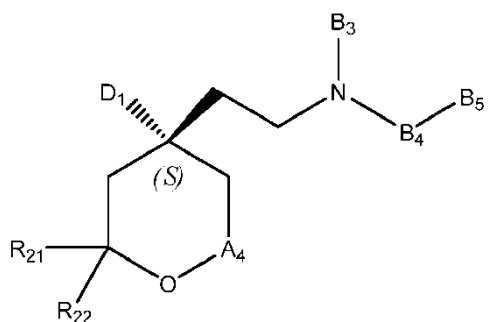
20 Los grupos arilo y heteroarilo pueden estar mono o múltiplemente sustituido por F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, i-Pr, t-Bu, CN, OH, OMe, OEt, O-iPr, OCF₃, NH₂, NHMe, NMe₂, metoxycarbonilo, Ph, bencilo, formilo o acetilo.

Esta divulgación también describe compuestos que tienen la estructura de Fórmula IV-1, IV-2 o IV-3, V o VI:





IV-2



IV-3

- 5 en donde R_{21} y R_{22} son, independientemente, H o CH_3 ; A_4 es CH_2 , CR_9R_{10} o un ciclo de la fórmula $C(CH_2)_n$, en donde $n = 2-5$.

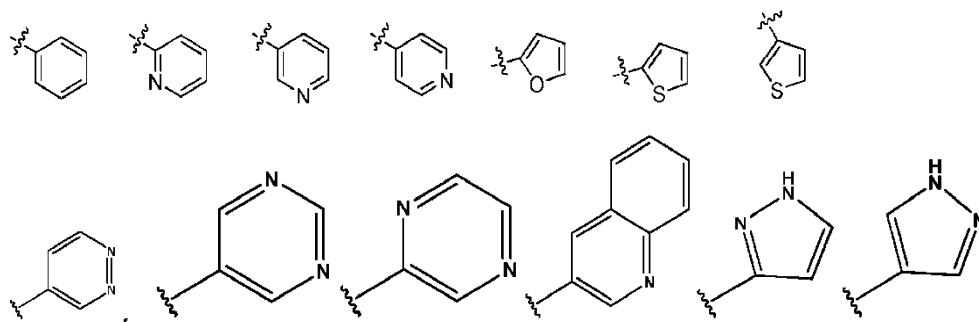
Además, R_9 y R_{10} son independientemente CH_3 o CH_2CH_3 .

Además, B_3 es H, alquilo C_1-C_6 o alquilo ramificado.

Además, B_4 es nulo, alquilo C_1-C_6 , CH_2 , CH_2CH_2 o $-CHCH_3$.

- 10 B_5 es $-(CH_2)_nCH_3$, en donde $n = 2-3$, $-C(CH_3)_3$, ciclohexilo, ciclopentilo, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

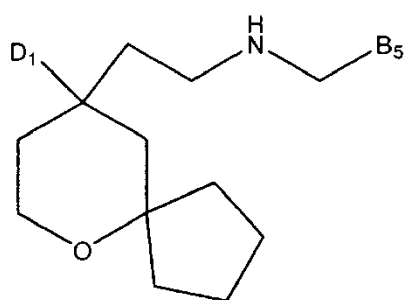
El grupo arilo o heteroarilo puede seleccionarse de la lista a continuación:



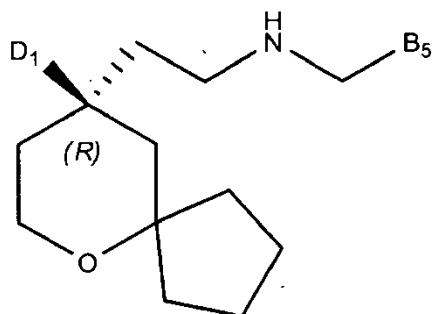
- 15 Cada grupo arilo o heteroarilo puede estar mono o múltiplemente sustituido por F, I, Cl, Br, CH_3 , CN, OH, OMe, OEt, OCF_3 , CF_3 o metanosulfonilo.

Además, en algunos casos D_1 es un fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo que puede estar independientemente mono o múltiplemente sustituido por F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 o CH_3 .

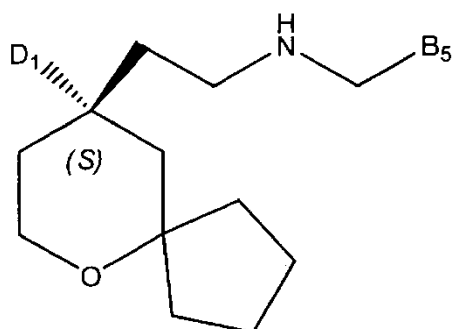
- 20 Esta divulgación también describe compuestos que tienen la estructura de Fórmula V-1, V-2, V-3, VI-1, VI-2 o VI-3:



V-1,

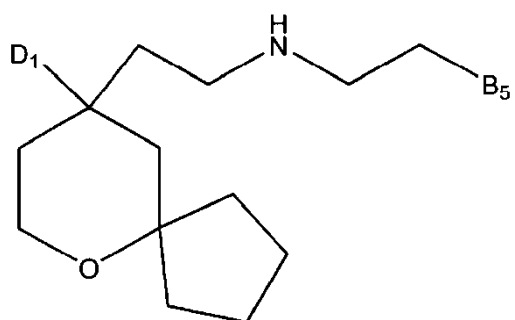


V-2,

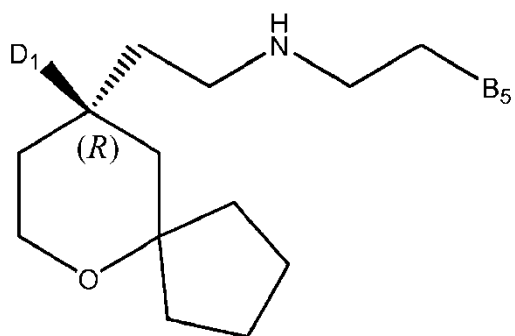


V-3,

5

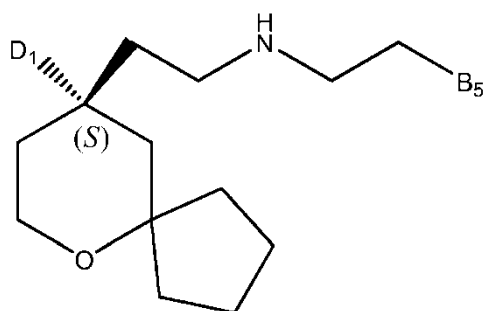


VI-1,



VI-2,

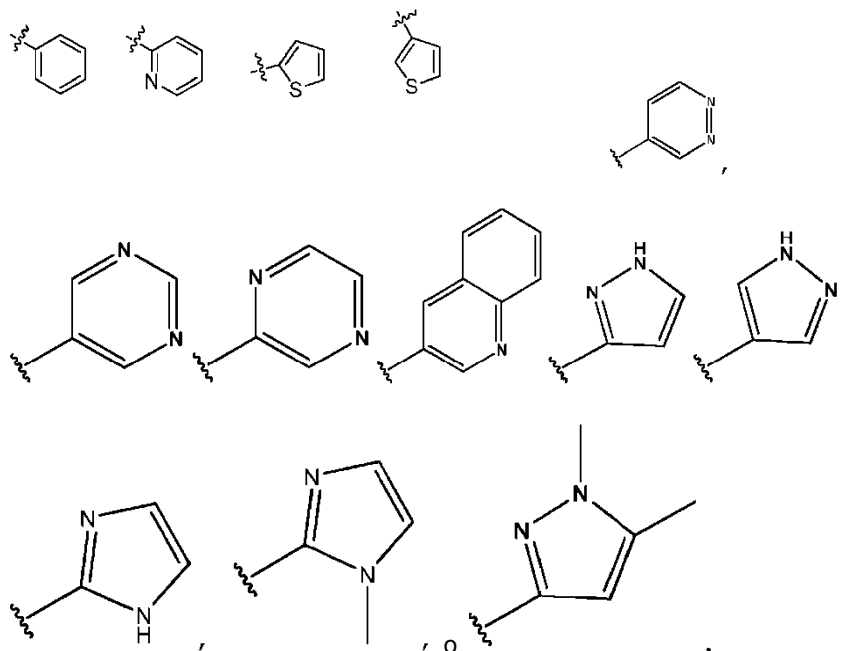
10 o



VI-3

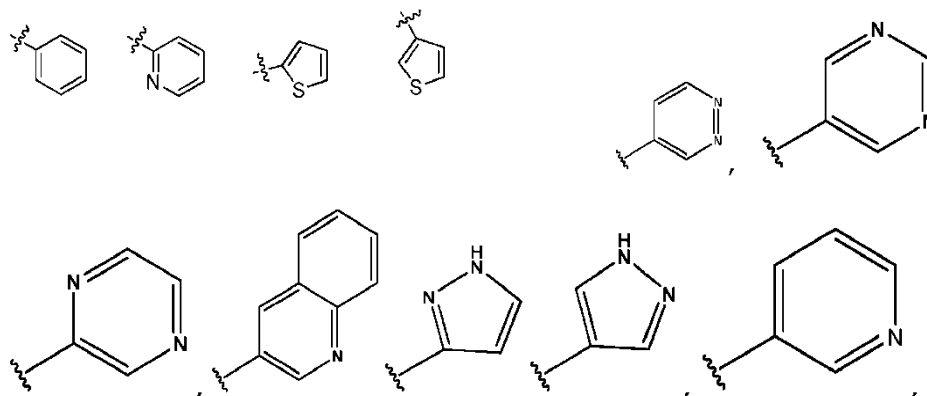
en donde D₁ es un arilo o heteroarilo; B₅ es un arilo, heteroarilo o carbociclo.

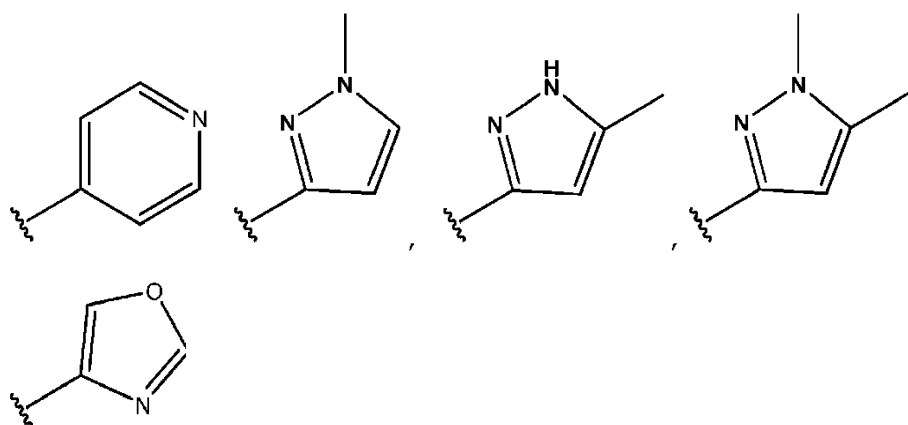
Cada grupo arilo o heteroarilo se selecciona independientemente de la lista a continuación:



En algunos casos, cada grupo arilo o heteroarilo está independientemente mono o múltiplemente sustituido. Cada grupo arilo o heteroarilo puede estar independientemente mono o múltiplemente sustituido por I, F, Cl, Br, CH₃, CN, OH, OMe, OEt, OCF₃, CF₃ o metanosulfonilo. Además, el carbociclo es ciclohexilo, ciclohexenilo o ciclopentilo.

D₁ es un arilo o heteroarilo opcionalmente mono o múltiplemente sustituido. B₅ es un arilo, heteroarilo o carbociclo opcionalmente mono o múltiplemente sustituido. En algunos casos, D₁ o B₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



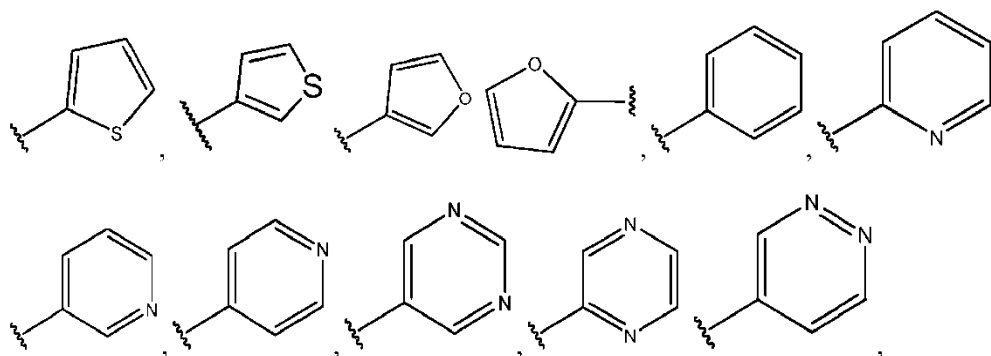


5 y en donde el carbociclo es ciclohexilo, ciclohexenilo o ciclopentilo.

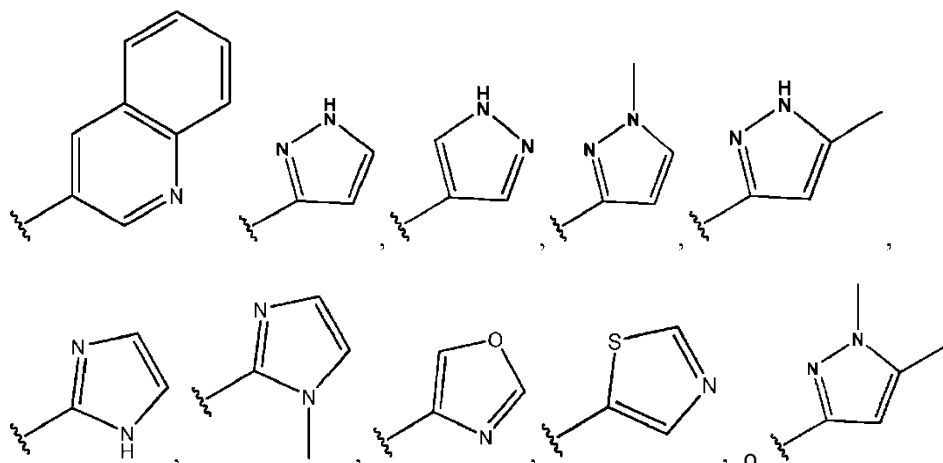
En algunos casos, D₁ es fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo opcionalmente mono o múltiplemente sustituido. En algunos casos, D₁ está opcionalmente sustituido por uno o más de F, Cl, Br, I, OCF₃, CH₃ y CF₃. En algunos casos, D₁ no está sustituido.

B₅ está opcionalmente mono o múltiplemente sustituido

10



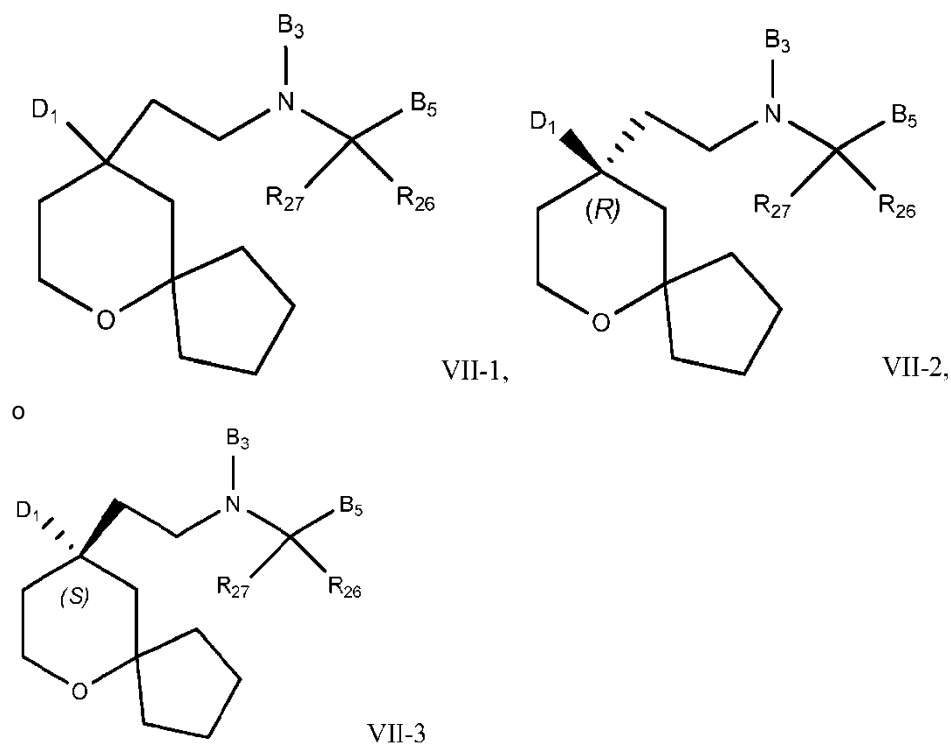
15



20

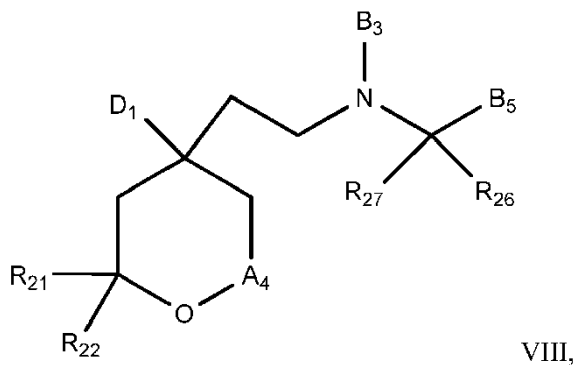
En algunos casos, B₅ está sustituido por uno o más de Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH₃, metanosulfonilo y CF₃. En algunos casos, B₅ está sustituido por dos o más de Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH₃, CF₃ y metanosulfonilo o una combinación de los mismos. Es decir que B₅ puede tener dos o más sustituyentes pero no es necesario que toda la pluralidad de sustituyentes sean iguales.

Compuestos que tienen estructuras de Fórmula VII-1, VII-2. o VII-3



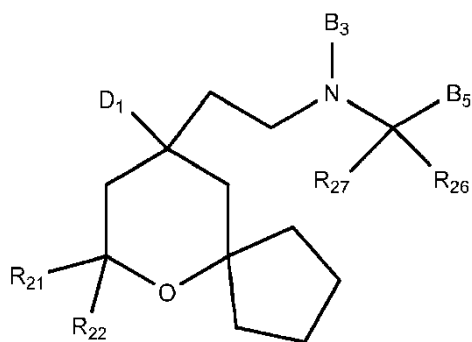
5 también se describen en la presente, en donde D_1 es un heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido, B_3 es H o alquilo, B_5 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y R_{26} y R_{27} son cada uno hidrógeno o un isótopo del mismo. En algunos casos, R_{26} y R_{27} son deuterio. En algunos casos, R_{26} o R_{27} son independientemente alquilo. En algunos casos, B_3 es alquilo C1-C5.

En algunos casos, el compuesto tiene una estructura de Fórmula VIII o un enantiómero del mismo



15 en donde D_1 es un heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido, B_3 es H o alquilo, B_5 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y R_{26} y R_{27} son cada uno hidrógeno o un isótopo del mismo. En algunos casos, R_{26} y R_{27} son deuterio. En algunos casos, R_{26} o R_{27} son independientemente alquilo. A_4 es como se describe en la presente. B_3 es alquilo C1-C5. El enantiómero es el enantiómero R o S en el carbono que está conectado a D_1 .

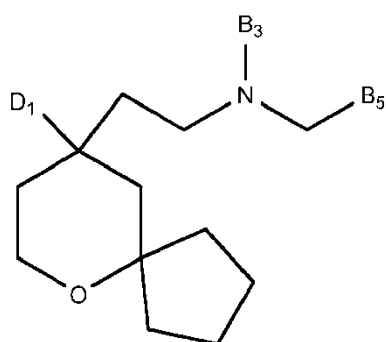
En algunas realizaciones, un compuesto tiene la estructura de Fórmula IX o un enantiómero del mismo



IX.

El enantiómero es el enantiómero *R* o *S* en el carbono que está conectado a D₁.

En algunas realizaciones, un compuesto tiene la estructura de Fórmula X o un enantiómero del mismo



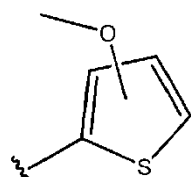
X.

- 5 En algunos casos, el enantiómero es el enantiómero *R* o *S* en el carbono que está conectado a D₁.

En algunas de las estructuras descritas en la presente, D₁ es un grupo piridilo o grupo fenilo opcionalmente sustituido. En algunos casos, D₁ es un grupo 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo opcionalmente sustituido o grupo fenilo. En algunos casos, D₁ está opcionalmente sustituido por uno o más de H, OH, alcohol de alquilo, halo, alquilo, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo o alquilsulfonilo. En algunos casos, D₁ está opcionalmente sustituido por uno o más de H, OH, Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH₃, CF₃.

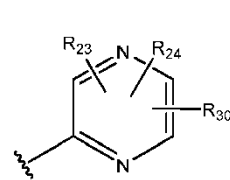
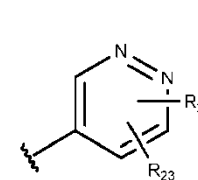
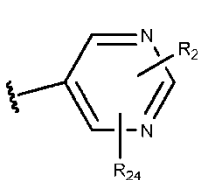
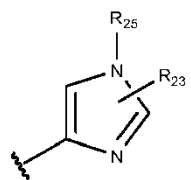
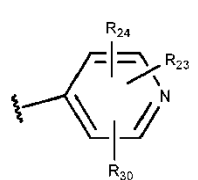
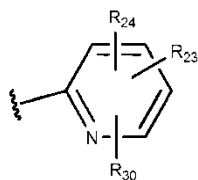
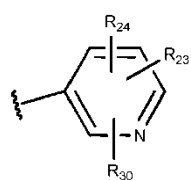
10

En algunas de las estructuras descritas en la presente, B₅ es un grupo tiofeno opcionalmente sustituido. En algunos casos, B₅ está sustituido por un grupo alcoxi. En algunos casos, B₅ está sustituido por un grupo alcoxi C1-C5. En algunos casos, B₅ está sustituido por un grupo metoxi. En algunos casos, B₅ es

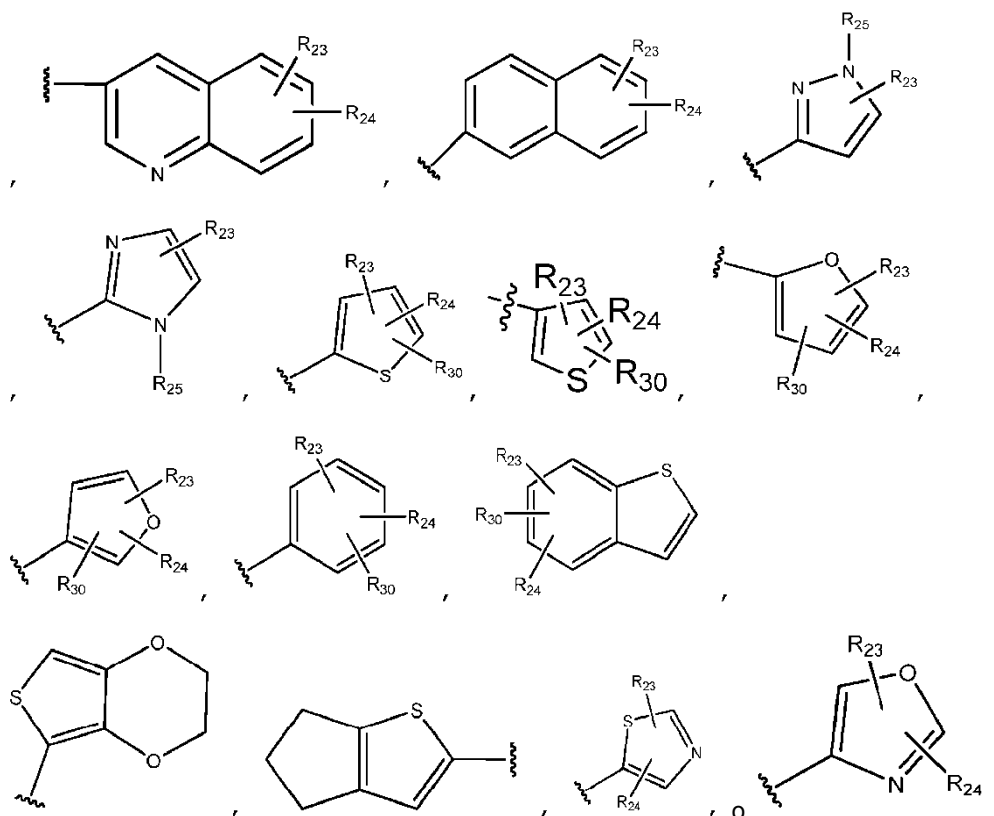


15

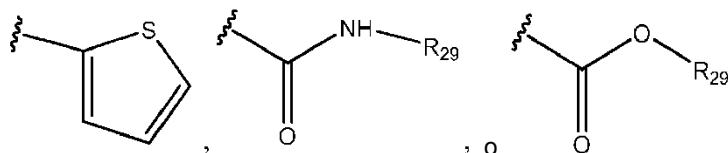
En algunos casos, B₅ es



20



en donde R₂₃, R₂₄ y R₃₀ son cada uno independientemente nulo, H, OH, ciclo, arilo, alcohol de alquilo ramificado o sin ramificar, halo, alquilo ramificado o sin ramificar, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito, alquilsulfanilo y R₂₅ es H o alquilo. En algunos casos, R₂₃ y R₂₄ juntos forman un arilo o ciclo que se une a uno o más de los átomos de B₅. R₂₃, R₂₄ y R₃₀ también pueden estar opcionalmente sustituidos. En algunos casos, R₂₃, R₂₄ y R₃₀ son cada uno independientemente H, NH₂, OH, Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH₃, fenilo, C₃-C₆ carbociclo, metanosulfonilo, CF₃,



en donde R₂₉ es H o un alquilo. En algunos casos, R₂₉ es un alquilo C₁-C₆. En algunos casos, uno de R₂₃, R₂₄ y R₃₀ es H. En algunos casos, al menos uno de R₂₃, R₂₄ y R₃₀ es H. En algunos casos, dos de R₂₃, R₂₄ y R₃₀ son H.

Los siguientes compuestos y otros descritos en la presente tienen actividad antagonista para la transducción de señales mediada por los OR:

[(4-clorofenil)metil]({2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil})amina,
 [(3,4-dimetoxifenil)metil][2-(2,2-dimetil-4-feniloxan-4-il)etil]amina,
 2-[(2-[2-etil-2-metil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil)amino]metil]fenol[2-(2,2-dimetil-4-feniloxan-4-il)etil]({2-fluorofenil)metil
]amina,
 4-[(2-[4-(2-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil)amino]metil]-N,N-dimetilanilina,
 2-[(2-[2-etil-4-(4-fluorofenil)-2-metiloxan-4-il]etil)amino]metil]fenol[(3-metoxitiofen-2-1)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina.

Los compuestos, tal como los descritos en la presente o seleccionados de los compuestos descritos en los ejemplos, pueden utilizarse en cualquiera de los métodos descritos en la presente, incluyendo, a modo no taxativo, el tratamiento del dolor.

De esta forma, en la presente también se describen métodos para generar actividad agonista en la transducción de señales mediada por los OR a través de la administración de uno o más de los compuestos descritos anteriormente a un sujeto o sujeto que lo necesite.

Varios átomos en las composiciones descritas en la presente pueden ser isótopos que se producen a una frecuencia más baja. El hidrógeno puede reemplazarse en cualquier posición en las composiciones descritas en la presente por

deuterio. Opcionalmente, el hidrógeno también puede reemplazarse por tritio. El carbono (^{12}C) puede reemplazarse en cualquier posición en las composiciones descritas en la presente por ^{13}C o ^{14}C . El nitrógeno (^{14}N) puede reemplazarse por ^{15}N . El oxígeno (^{16}O) puede reemplazarse en cualquier posición en las composiciones descritas en la presente por ^{17}O o ^{18}O . El azufre (^{32}S) puede reemplazarse en cualquier posición en las composiciones descritas en la presente por ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S . El cloro (^{35}Cl) puede reemplazarse en cualquier posición en las composiciones descritas en la presente por ^{37}Cl . El bromo (^{79}Br) puede reemplazarse en cualquier posición en las composiciones descritas en la presente por ^{81}Br .

Los compuestos seleccionados descritos en la presente son agonistas y antagonistas de receptores de opioides (OR). La capacidad de los compuestos para estimular la señalización mediada por OR puede medirse utilizando cualquier ensayo conocido en la técnica para detectar la señalización mediada por el OR u actividad del OR o la ausencia de dicha señalización/actividad. "Actividad del OR" se refiere a la capacidad de un OR de transducir una señal. Dicha actividad puede medirse, por ejemplo, en una célula heteróloga, mediante acoplamiento de un OR (o un OR quimérico) a un efector corriente abajo tal como adenilato ciclasa.

Una "actividad inducida por ligando natural" tal como se usa en la presente, se refiere a una activación del OR mediante un ligando natural del OR. La actividad puede evaluarse utilizando cualquier número de criterios de valoración para medir la actividad del OR.

Generalmente, los ensayos para evaluar los compuestos que modulan la transducción de señales medida por OR incluyen la determinación de cualquier parámetro que esté indirectamente o directamente bajo la influencia de un OR, por ejemplo, un efecto funcional, físico o químico.

Muestras o ensayos que comprenden OR que son tratados con un posible activador, inhibidor o modulador se comparan con muestras testigo sin el inhibidor, activador o modulador para examinar el alcance de la inhibición. A las muestras testigo (no tratadas con inhibidores) se les asigna un valor de actividad del OR relativo de 100%. La inhibición de un OR se logra cuando el valor de la actividad del OR con respecto al testigo es aproximadamente 80%, 50% o 25%. La activación de un OR se logra cuando el valor de la actividad del OR con respecto al testigo (no tratado con activadores) es 110%, 150%, 200-500% (es decir, dos a cinco veces más alto con respecto al testigo) o 1000-3000% o más alto.

Los efectos de los compuestos tras la función de un OR pueden medirse al examinar cualquiera de los parámetros descritos anteriormente. Cualquier cambio fisiológico adecuado que afecta la actividad del OR puede utilizarse para evaluar la influencia de un compuesto en los OR y actividad del OR mediada por ligando natural. Cuando las consecuencias funcionales se determinan utilizando células intactas o animales, también se pueden medir una variedad de efectos tales como cambios en los segundos mensajeros intracelulares tales como cAMP.

Los moduladores de la actividad del OR se evalúan utilizando polipéptidos del OR como se describió anteriormente, sean estos recombinantes o naturales. La proteína puede aislarse, expresarse en una célula, expresarse en una membrana derivada de una célula, expresarse en tejido o en un animal. Por ejemplo, pueden utilizarse células neuronales, células del sistema inmunitario, células transformadas o membranas para evaluar los polipéptidos GPCR descritos anteriormente. Se evalúa la modulación utilizando uno de los ensayos *in vitro* o *in vivo* descritos en la presente. La transducción de señales también puede ser examinada *in vitro* con reacciones en estado soluble o sólido, utilizando una molécula quimérica tal como un dominio extracelular de un receptor unido covalentemente a un dominio de transducción de señales heterólogo o un dominio extracelular heterólogo unido covalentemente a la transmembrana y o dominio citoplasmático de un receptor. Más aun, los dominios unidos a ligandos de la proteína de interés pueden utilizarse *in vitro* en reacciones en estado soluble o sólido para evaluar la unión del ligando.

La unión del ligando a un OR, un dominio o proteína quimérica puede evaluarse en varios formatos. La unión puede realizarse en solución, en una membrana bicapa, unida a una fase sólida, en una monocapa de lípidos o en vesículas. Típicamente, en un ensayo descrito en la presente, la unión del ligando natural a su receptor se mide en presencia de un modulador candidato. De forma alternativa, la unión del modulador candidato puede medirse en presencia del ligando natural. A menudo, se usan ensayos competitivos que miden la capacidad de un compuesto de competir con la unión del ligando natural al receptor. La unión puede evaluarse mediante la medición de, por ejemplo, cambios en características espectroscópicas (por ejemplo, fluorescencia, absorbancia, índice refractario), cambios hidrodinámicos (por ejemplo, forma) o cambios en propiedades cromatográficas o de solubilidad.

Los moduladores también pueden identificarse utilizando ensayos que implican el reclutamiento de β -arrestina. La β -arrestina sirve como una proteína reguladora que se distribuye en todo el citoplasma en células no activadas. La unión de ligandos a un OR apropiado se asocia con la redistribución de β -arrestina del citoplasma a la superficie celular, en donde se asocia con el OR. De esta forma, la activación del receptor y el efecto de los moduladores candidatos en la activación del receptor inducida por ligando, puede evaluarse mediante el monitoreo del reclutamiento de β -arrestina a la superficie celular. Esto se realiza frecuentemente mediante la transfección de una proteína de fusión de β -arrestina etiquetada (por ejemplo, β -arrestina-proteína fluorescente verde (GFP)) en células y el monitoreo de su distribución utilizando microscopía confocal (ver, por ejemplo, Groarke et al., J. Biol. Chem. 274(33):23263-69 (1999)).

Otra tecnología que puede utilizarse para evaluar las interacciones de OR-proteína en células vivas implica la transferencia de energía de resonancia de bioluminiscencia (BRET). Una discusión detallada con respecto a BRET puede encontrarse en Kroeger et al., J. Biol. Chem., 276(16):12736 43 (2001).

Otros ensayos pueden implicar determinar la actividad de los receptores que, cuando están activos mediante unión de ligandos, resultan en un cambio en el nivel de nucleótidos cíclicos intracelulares, por ejemplo, cAMP, mediante la activación o inhibición de efectores corriente abajo tales como adenilato ciclasa. Los cambios en cAMP intracelular pueden medirse utilizando inmunoensayos. El método descrito en Offermanns & Simon, J. Biol. Chem. 270:15175 15180 (1995) puede utilizarse para determinar el nivel de cAMP. Asimismo, el método descrito en Felley-Bosco et al., Am. J. Resp. Cel and Mol. Biol. 11:159 164 (1994) puede utilizarse para determinar el nivel de cGMP. Además, un kit de ensayos para medir cAMP se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4.115.538.

Los niveles de transcripción pueden medirse para evaluar los efectos de un compuesto de prueba en la transducción de la señal inducida por ligando. Una célula huésped que contiene la proteína de interés se pone en contacto con un compuesto de prueba en presencia del ligando natural durante un tiempo suficiente para efectuar cualquier interacción y luego se mide el nivel de expresión genética. La cantidad de tiempo para efectuar dichas interacciones puede determinarse empíricamente, tal como siguiendo una trayectoria temporal y midiendo el nivel de transcripción en función del tiempo. La cantidad de transcripción puede medirse utilizando cualquier método conocido que sea adecuado para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la expresión de ARNm de la proteína de interés puede detectarse utilizando northern blot o sus productos polipeptídicos pueden identificarse utilizando inmunoensayos. De forma alternativa, los ensayos en base a transcripción utilizando genes reporteros pueden utilizarse como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5.436.128. Los genes reporteros pueden ser, por ejemplo, cloramfenicol acetiltransferasa, luciferasa de luciérnaga, luciferasa bacteriana, β -galactosidasa y fosfatasa alcalina. Más aun, la proteína de interés puede utilizarse como un reportero indirecto a través de la unión a un segundo reportero tal como proteína fluorescente verde (ver, por ejemplo, Mistili & Spector, Nature Biotechnology 15:961 964 (1997)).

La cantidad de transcripción se compara luego con la cantidad de transcripción en la misma célula en ausencia del compuesto de prueba o puede compararse con la cantidad de transcripción en una célula básicamente idéntica que carece de la proteína de interés. Una célula básicamente idéntica puede derivar de las mismas células de las cuales se preparó la célula recombinante pero que no ha sido modificada mediante la introducción de ADN heterólogo. Cualquier diferencia en la cantidad de transcripción indica que el compuesto de prueba ha alterado de alguna manera la actividad de la proteína de interés.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse mediante técnicas estándar utilizando uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables. Las formulaciones pueden contener una solución amortiguadora y/o un conservante. Los compuestos y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden formularse para la administración mediante cualquier vía adecuada, incluyendo a través de inhalación, tópicamente, nasalmente, oralmente, parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intravesicalmente o intratecalmente) o rectalmente en un vehículo que comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, cuya proporción se determina mediante la solubilidad y naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la práctica biológica estándar.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir cantidades efectivas de uno o más compuestos descritos en la presente junto con, por ejemplo, diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/u otros portadores farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones pueden incluir diluyentes de varios contenidos de solución amortiguadora (por ejemplo, TRIS u otras aminas, carbonatos, fosfatos, aminoácidos, por ejemplo, clorhidrato de glicinamida (especialmente en el rango de pH fisiológico), N-glicilglicina, fosfato de sodio o potasio (dibásico, tribásico), etc. o TRIS-HCl o acetato), pH y fuerza iónica; aditivos tales como detergentes y agentes solubilizantes (por ejemplo, tensioactivos tales como Pluronic, Tween 20, Tween 80 (Polisorbato 80), Cremophor, polioles tales como polietilenglicol, propilenglicol, etc.), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (por ejemplo, tiomerosal, alcohol bencílico, parabenos, etc.) y sustancias espesantes (por ejemplo, azúcares tales como sacarosa, lactosa, manitol, polímeros tales como polivinilpirrolidonas o dextrano, etc.); y/o incorporación del material en preparaciones particuladas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, etc. o en liposomas. También puede usarse ácido hialurónico. Dichas composiciones pueden emplearse para influenciar el estado físico, estabilidad, tasa de liberación *in vivo* y tasa de eliminación *in vivo* de un compuesto descrito en la presente. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) páginas 1435-1712. Las composiciones pueden prepararse, por ejemplo, en forma líquida o pueden ser un polvo seco, tal como en forma liofilizada. Métodos particulares para administrar dichas composiciones se describen *infra*.

Cuando ha de incluirse una solución amortiguadora en las formulaciones descritas en la presente, la solución amortiguadora puede seleccionarse de acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de sodio y tris(hidroximetil)-aminometano o mezclas de los mismos. La solución amortiguadora también puede ser glicilglicina, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y fosfato de sodio o mezclas de los mismos.

Cuando ha de incluirse un conservante farmacéuticamente aceptable en una formulación de uno de los compuestos descritos en la presente, el conservante puede seleccionarse de fenol, m-cresol, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, 2-fenoxietanol, p-hidroxibenzoato de butilo, 2-feniletanol, alcohol bencílico, clorobutanol y tiomerosal o mezclas de los mismos. El conservante también puede ser fenol o m-cresol.

- 5 El conservante está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml o en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml.

El uso de un conservante en composiciones farmacéuticas es bien conocido para los expertos en la técnica. Para conveniencia del lector se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

- 10 La formulación puede comprender además un agente quelante en donde el agente quelante puede seleccionarse de sales de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido cítrico y ácido aspártico y mezclas de los mismos.

El agente quelante puede estar presente en una concentración de 0,1 mg/ml a 5 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 2 mg/ml o de 2 mg/ml a 5 mg/ml.

- 15 El uso de un agente quelante en composiciones farmacéuticas es bien conocido por un experto en la técnica. Para conveniencia del lector se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

- 20 La formulación de los compuestos descritos en la presente puede comprender, además, un estabilizante que se selecciona de polímeros de alto peso molecular y compuestos de bajo peso molecular en donde dichos estabilizantes incluyen, a modo no taxativo, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 3350), polivinilalcohol (PVA), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, diferentes sales (por ejemplo cloruro de sodio), L-glicina, L-histidina, imidazol, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano y treonina o cualquier mezcla de los mismos. El estabilizante también puede ser L-histidina, imidazol o arginina.

El polímero de alto peso molecular puede estar presente en una concentración de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 5 mg/ml, de 5 mg/ml a 10 mg/ml, de 10 mg/ml a 20 mg/ml, de 20 mg/ml a 30 mg/ml o de 30 mg/ml a 50 mg/ml.

- 25 El compuesto de bajo peso molecular puede estar presente en una concentración de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, de 0,1 mg/ml a 5 mg/ml, de 5 mg/ml a 10 mg/ml, de 10 mg/ml a 20 mg/ml, de 20 mg/ml a 30 mg/ml o de 30 mg/ml a 50 mg/ml.

El uso de un estabilizante en composiciones farmacéuticas es bien conocido para los expertos en la técnica. Para conveniencia del lector se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

- 30 La formulación de los compuestos descritos en la presente puede incluir, además, un tensioactivo. El tensioactivo puede seleccionarse de un detergente, aceite de ricino etoxilado, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, ésteres de ácido graso de sorbitán, poloxámeros, tal como 188 y 407, ésteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, derivados de polioxietileno tales como derivados alquilados y alcoxilados (tweens, por ejemplo Tween-20 o Tween-80), monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o derivados de polioxietileno de los mismos, glicerol, ácido cólico o derivados de los mismos, lecitinas, alcoholes y fosfolípidos, glicerofosfolípidos (lecitinas, cefalinas, serina de fosfatidilo), gliceroglicolípidos (galactopiranosido), esfingofosfolípidos (esfingomielina) y esfingoglicolípidos (ceramidas, gangliósidos), DSS (docusato sódico, docusato cálcico, docusato potásico, SDS (dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio), ácido fosfatídico de dipalmitoilo, caprilato de sodio, ácidos biliares y sales de los mismos y conjugados de glicina o taurina, ácido ursodeoxicólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio, N-Hexadecil-N,N-dimetil-3-amonio-1-propanosulfonato, tensioactivos monovalentes aniónicos (alquil-aril-sulfonatos), lisofosfatidil-L-serina de palmitoilo, lisofosfolípidos (por ejemplo ésteres 1-acil-sn-glicero-3-fosfato de etanolamina, colina, serina o treonina), alquilo, alcoxilo (éster de alquilo), derivados (éter de alquilo) de alcoxi de lisofosfatidilo y fosfatidilcolinas, por ejemplo derivados de lauroilo y miristoilo de lisofosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y modificaciones del grupo principal polar, es decir colinas, etanolaminas, ácido fosfatídico, serinas, treoninas, glicerol, inositol y el DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP cargados de manera positiva, lisofosfatidilserina y lisofosfatidiltreonina, tensioactivos zwitteriónicos (por ejemplo N-alquil-N,N-dimetilamonio-1-propanosulfonatos, 3-colamido-1-propildimetilamonio-1-propanosulfonato, dodecilsulfocolina, lisofosfatidilcolina de miristoilo, lisolecitina de huevo de gallina), tensioactivos catiónicos (bases de amonio cuaternario) (por ejemplo bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), tensioactivos no iónicos, copolímeros en bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno (Pluronic/Tetronic, Triton X-100, Dodecilo β -D-glucopiranosido) o tensioactivos poliméricos (Tween-40, Tween-80, Brij-35), derivados de ácido fusídico --(por ejemplo tauro-dihidrofusidato de sodio etc.), ácidos grasos de cadena larga y sales de los mismo C6-C12 (por ejemplo ácido oleico y ácido caprílico), acilcarnitinas y derivados, derivados N_{α} -acilados de lisina, arginina o histidina o derivados acilados de cadena lateral de lisina o arginina, derivados N_{α} -acilados de dipéptidos que comprenden cualquier combinación de lisina, arginina o histidina y un aminoácido neutro o ácido, derivado N_{α} -acilado de un tri péptido que comprende cualquier combinación de un aminoácido neutro y dos aminoácidos cargados o el tensioactivo puede seleccionarse del grupo de derivados de imidazolina o mezclas de los mismos.
- 55

El uso de un tensioactivo en composiciones farmacéuticas es bien conocido para un experto en la técnica. Para conveniencia del lector se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995.

Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables pueden ser parte de la formulación de los compuestos descritos en la presente. Edulcorantes farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un edulcorante intenso tal como sacarina, 5 sacarina de sodio o calcio, aspartamo, potasio de acesulfamo, ciclamato de sodio, alitamo, un edulcorante de dihidrocalcona, monelina, esteviósido o sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-trideoxigalactosacarosa), sacarina, sacarina de sodio o calcio y opcionalmente un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalta, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo y miel.

Los edulcorantes intensos se emplean convencionalmente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de 10 sacarina de sodio, la concentración puede estar en el rango de 0,04% a 0,1% (p/v) en base al volumen total de la formulación final o es aproximadamente 0,06% en las formulaciones de baja dosificación y aproximadamente 0,08% en las de alta dosificación. El edulcorante a granel puede usarse de manera efectiva en cantidades más grandes en el rango de aproximadamente 10% a aproximadamente 35% o de aproximadamente 10% a 15% (p/v).

Las formulaciones de los compuestos descritos en la presente pueden prepararse mediante técnicas convencionales, 15 por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 o en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995, en donde dichas técnicas convencionales de la industria farmacéutica implican disolver y mezclar los ingredientes según sea apropiado para proporcionar el producto final deseado.

La frase "farmacéuticamente aceptable" o "terapéuticamente aceptable" se refiere a restos moleculares y 20 composiciones que son fisiológicamente tolerables y preferiblemente no producen típicamente una reacción alérgica u otra reacción inapropiada similar, tal como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administra a un humano. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o Estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida (por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)) para su uso en animales y más particularmente en humanos.

La administración de los compuestos descritos en la presente puede llevarse a cabo utilizando cualquier método 25 conocido en la técnica. Por ejemplo, la administración puede ser transdérmica, parenteral, intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intracranial, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intracerebroventricular, intratecal, intranasal, aerosol, mediante supositorios o administración oral. Una composición farmacéutica de los compuestos descritos en la presente puede ser una 30 administración para inyección o para administración oral, pulmonar, nasal, transdérmica, ocular.

Para su administración oral, la composición farmacéutica de los compuestos descritos en la presente puede 35 formularse en una forma de dosificación unitaria tal como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos o cápsulas pueden prepararse mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo agentes de unión, por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o metilcelulosa de hidroxipropilo; rellenos, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio; lubricantes, por ejemplo, 40 estearato de magnesio, talco o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de papa o glicolato de almidón de sodio; o agentes humectantes, por ejemplo, laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden formularse, por ejemplo, como soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto seco 45 para reconstitución con agua u otro vehículo antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse de forma convencional con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina o goma arábiga; vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados; y conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. 50 Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes según sea apropiado. Si se desea, las preparaciones para administración oral pueden formularse de forma adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para su administración tópica, la composición farmacéutica de los compuestos descritos en la presente puede 55 formularse en un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene 0,1 a 10 por ciento o 0,5 a 5 por ciento, del compuesto activo. Dichas formulaciones pueden estar en forma de una crema, loción, comprimido sublingual, aerosoles y/o emulsiones y puede incluirse en un parche transdérmico o bucal de la matriz o tipo depósito como es convencional en la técnica a estos efectos.

Para la administración parenteral, los compuestos descritos en la presente se administran mediante inyección 60 intravenosa, subcutánea o intramuscular, en composiciones con vehículos o portadores farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tener forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, estéril, agua libre de pirógenos, antes de su uso.

Para la administración mediante inyección, el compuesto puede utilizarse en solución en un vehículo acuoso estéril que también puede contener otros solutos tales como soluciones amortiguadoras o conservantes, así como cantidades suficientes de sales farmacéuticamente aceptables o de glucosa para hacer la solución isotónica. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente pueden formularse con un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar soluciones o suspensiones estériles para una administración inyectable. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensiones en líquido antes de la inyección o como emulsiones. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína o similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes amortiguadores de pH y similares. Si se desea, pueden utilizarse preparaciones que mejoran la absorción (por ejemplo, liposomas). Se describen portadores farmacéuticamente adecuados en "Remington's pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin.

Para la administración por inhalación, los compuestos pueden administrarse de manera conveniente en forma de una presentación de pulverizador en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para utilizar en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Para la administración intranasal los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse, por ejemplo, como un pulverizador de líquido, como un polvo o en forma de gotas.

Los compuestos también puede ser formulados en composiciones rectales, por ejemplo, supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases de supositorios convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otros glicéridos.

Más aun, los compuestos pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, papel metálico o plástico, tal como un envase de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede incluir instrucciones para la administración.

Los compuestos descritos en la presente también incluyen derivados denominados profármacos, que pueden prepararse al modificar grupos funcionales presentes en los compuestos de manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, a los compuestos parentales. Ejemplos de profármacos incluyen compuestos de la invención como se describe en la presente que contienen uno o más restos moleculares adjuntos a un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo del compuesto y que cuando se administran a un paciente, se escinden *in vivo* para formar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, a modo no taxativo, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de profármacos se describen en T. Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Dosificaciones

Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse a un paciente a una dosis terapéuticamente efectiva para prevenir, tratar o controlar una o más enfermedades y trastornos mediados, en su totalidad o en parte, por una interacción OR-ligando. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos descritos en la presente pueden administrarse a un paciente en una cantidad suficiente para provocar una respuesta protectora o terapéutica efectiva en el paciente. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "dosis terapéuticamente efectiva." La dosis se determinará mediante la eficacia del compuesto particular empleado y la afección del sujeto, así como el peso corporal o área superficial del área a tratar. El tamaño de la dosis también se determinará mediante la existencia, naturaleza y alcance de cualquier efecto adverso que acompañe la administración de un compuesto o vector particular en un sujeto particular.

La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, al determinar la LD50 (la dosis

letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD50/ED50. Se utilizan compuestos que exhiben grandes índices terapéuticos. Aunque pueden utilizarse compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado al diseñar un sistema de administración que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células normales y, de este modo, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y estudios animales pueden utilizarse para formular un rango de dosificación para su uso en humanos. La dosificación de dichos compuestos yace dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poco o nada de toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración. Para cualquier compuesto descrito en la presente, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de los ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos de animales para alcanzar un rango de concentración en plasma circulante que incluye la IC50 (la concentración de los compuestos de prueba que alcanza una inhibición media-máxima de los síntomas), tal como se determina en el cultivo celular. Dicha información puede utilizarse para determinar de manera más precisa la dosis útil en humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). En general, la dosis equivalente de un modulador es de aproximadamente 1 ng/kg a 10 mg/kg para un sujeto típico.

La cantidad y frecuencia de la administración de los compuestos descritos en la presente y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el juicio del médico tratante considerando factores tales como edad, afección y talla del paciente, así como la gravedad de los síntomas tratados. Un médico o veterinario experto en la técnica podrá determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección. En general se contempla que una cantidad efectiva sería de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal y en particular de 0,01 mg/kg a 1 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis necesaria como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen 0,01 a 500 mg y en particular 0,1 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

En algunos casos, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad efectiva para alcanzar el propósito deseado. La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección tratada. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular se encuentra dentro de la técnica. Para conveniencia, la dosificación total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según sea requerido.

En algunos casos, uno o más compuestos descritos en la presente se administran con otro compuesto. La administración puede ser secuencial o simultánea. La combinación puede estar en la misma forma de dosificación o administrarse como una dosis separada. En algunos casos, el otro compuesto es otro analgésico. En algunos casos, el otro compuesto es un analgésico no opioide. Ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, a modo no taxativo, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen los siguientes, a modo no taxativo, clases químicas de analgésicos, antipiréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos: derivados de ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio de colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofén y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindac y etodolac; ácidos acéticos de heteroarilo, incluyendo tolmetina, diclofenaco y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicam (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para una descripción más detallada de los AINEs, ver Paul A. Insel, Analgesic-Antipiretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996); y Glen R. Hanson, Analgesic, Antipiretic and Anti-Inflammatory Drugs en Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19th ed. 1995).

Los compuestos descritos en la presente también pueden ser inhibidores de Cox-II administrados. Ejemplos de inhibidores de Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenase útiles, así como combinaciones de los mismos, se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6.136.839. Ejemplos de inhibidores de Cox-II incluyen, a modo no taxativo, rofecoxib y celecoxib.

Los compuestos descritos en la presente también pueden administrarse con agentes antimigraña. Ejemplos de agentes antimigraña útiles incluyen, a modo no taxativo, alpioprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonazina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán y mezclas de los mismos.

Los compuestos descritos en la presente también pueden administrarse con agentes anticonstipación. Ejemplos de agentes anticonstipación incluyen, a modo no taxativo, laxantes o ablandadores de materia fecal. Ejemplos de agentes de anticonstipación incluyen, a modo no taxativo, docusato, poloxámero 188, psillio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, policarbofilo, bisacodilo, aceite de ricino, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, sulfato de magnesio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, bifosfato de sodio o cualquier combinación de los mismos.

Uso médico

Las composiciones descritas en la presente pueden ser útiles para el tratamiento del dolor o dolor asociado con trastornos. Las composiciones descritas en la presente pueden ser útiles para el tratamiento de una disfunción inmune, inflamación, reflujo esofágico, afecciones neurológicas y psiquiátricas, afecciones urológicas y reproductivas, medicamentos para el consumo de drogas y alcohol, agentes para el tratamiento de gastritis y diarrea, agentes cardiovasculares y agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias y tos.

Métodos del tratamiento del dolor se describen en la presente. Uno o más compuestos descritos en la presente se administran a un sujeto para tratar el dolor. En algunos casos, el dolor puede ser dolor postoperatorio. En algunos casos, el dolor es causado por cáncer. En algunos casos, el dolor es dolor neuropático. En algunos casos, el dolor es causado por traumatismo tal como, a modo no taxativo, traumatismo contuso. En algunos casos, el dolor es causado por inflamación.

Dicho o dichos compuestos descritos en la presente pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, incluyendo, a modo no taxativo, a través de inhalación, tópicamente, nasalmente, oralmente, parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente, intraperitonealmente, intravesicalmente o intratecalmente) o rectalmente en un vehículo que comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, cuya proporción se determina mediante la solubilidad y naturaleza química del compuesto, vía de administración elegida y práctica estándar.

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comprendido comúnmente por un experto en la técnica. Si bien en la puesta en práctica o prueba de las composiciones y compuestos descritos en la presente invención pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. En caso de contradicciones, regirá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Otras características y ventajas de las composiciones y compuestos descritos en la presente serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Los términos químicos generales usados en la presente tienen sus significados comunes. Por ejemplo, el término alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado. El término "*n*-alquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado. La expresión "alquilo C_x-C_y" se refiere a un grupo alquilo que tiene de *x* a *y* átomos de carbono, inclusive, en el grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado. De forma ilustrativa, a modo no taxativo, la expresión "alquilo C₁-C₄" se refiere a un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término "*n*-alquilo C₁-C₄" se refiere a restos hidrocarburo de cadena recta que tienen de 1 a 4 átomos de carbono incluyendo metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo. *X* de C_x-C_y puede ser de 1 a 10 e *y* es de 2 a 20. La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" también incluye cicloheptilo. Cicloalquilalquilo se refiere a restos de cicloalquilo ligados a través de una cadena que liga alquilo, como por ejemplo, a modo no taxativo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y ciclohexilpropilo. Cada grupo alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo puede ser opcionalmente sustituido, a modo no taxativo, tal como como se especifica en la presente. En algunos casos, el alquilo es un alquilo C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₆, C₄-C₆ o C₁-C₁₀.

Los términos "alcoxi", "feniloxi", "benzoxi" y "pirimidiniloxi" se refieren a un grupo alquilo, grupo fenilo, grupo bencilo o grupo pirimidinilo, respectivamente, que está ligado a través de un átomo de oxígeno. Cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido.

Los términos "alquiltio", "feniltio" y "benciltio" se refieren a un grupo alquilo, grupo fenilo o grupo bencilo, respectivamente, que está ligado a través de un átomo de azufre. Cada uno de estos grupos puede ser opcionalmente sustituido.

La expresión "acilo C₁-C₄" se refiere a un grupo formilo o un grupo alquilo C₁-C₃ ligado a través de un resto carbonilo.

La expresión "alcoxicarbonilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₄ ligado a través de un resto carbonilo.

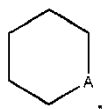
El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunos casos, los grupos halo son fluoro, cloro y bromo. En algunos casos, los grupos halo son fluoro y cloro.

Tal como se utiliza en la presente, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende significar, a menos que se indique de otra forma, cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable, pudiendo cualquiera de ellos ser saturado, insaturado (incluyendo parcialmente y completamente insaturado) o aromático. Ejemplos de dichos carbociclos incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Tal como se mostró anteriormente, los anillos con puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Un anillo con puente ocurre cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. En algunos casos, los puentes son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen los anillos fusionados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espiro.

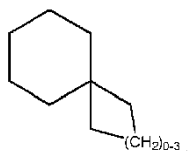
El término "heterociclo" se toma para significar un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente benzofusionado. Heterociclos ejemplares incluyen furanilo, tiofenilo (tienilo), pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, N-metilpirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, N-acetiltiazolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y similares. Anillos heterocíclicos benzofusionados incluyen isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo y similares, los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos, lo cual también incluye, por supuesto, opcionalmente sustituidos en el anillo benzo cuando el heterociclo está benzofusionado.

El término grupo "ciclo" se toma para que signifique un anillo carbocíclico, un carbociclo o a heterocarbociclo.

Tal como se utiliza en la presente, la frase un "ciclo de la fórmula" se refiere a un anillo que puede formarse con la variable referida. Por ejemplo, en la estructura



en donde A puede ser un ciclo de la fórmula C(CH₂)_n, en donde n = 2-5, significa que A es un carbono y forma un anillo con sí mismo con 2-5 grupos CH₂, que también podrían representarse estructuralmente como



La variable "A" no se limita a carbono y puede ser otro átomo, tal como, a modo no taxativo, un heteroátomo, pero el contexto en que la variable se usa indicará el tipo de átomo que "A" puede ser. Este es solamente un ejemplo no taxativo. Además, el anillo que se forma con "A" también puede ser sustituido. Se describen sustituyentes ejemplares en la presente.

Heterociclos incluyen, a modo no taxativo, piridinilo, indolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzodioxolilo y tiazolidinilo, los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "heterociclo aromático" o "heteroarilo" pretende significar un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, solamente uno de los dos anillos debe ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque ambos pueden serlo (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar fusionado o tener puente tal como se definió anteriormente para los heterociclos. El átomo de nitrógeno puede sustituirse o no sustituirse (*es decir*, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, tal como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden oxidarse (*es decir*, N→O y S(O)_p, en donde p = 1 o 2). En ciertos compuestos, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

Ejemplos de heterociclos incluyen, a modo no taxativo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo,

imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolnilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenanthridinilo, fenanthrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxathinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tianthrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi o alquiltio sustituido significa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi o alquiltio, respectivamente, sustituido una o más veces independientemente con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halo, hidroxi y alcoxi C₁-C₃. De forma ilustrativa, a modo no taxativo, ejemplos incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, 5-fluoro-2-bromopentilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxiciclohexilo, 2-bromoetilo, 3-etoxipropilo, 3-etoxi-4-clorociclohexilo y similares. Las sustituciones incluyen la sustitución 1-5 veces con halo, cada una independientemente seleccionada o sustitución 1-3 veces con halo y 1-2 veces independientemente con un grupo que se selecciona de hidroxi y alcoxi C₁-C₃ o sustitución 1-3 veces independientemente con un grupo que se selecciona de hidroxi y alcoxi C₁-C₃, siempre que no más que un sustituyente de hidroxi y/o alcoxi pueda unirse a través del mismo carbono.

Las expresiones "fenilo sustituido" y "heterociclo sustituido" significan que el resto cíclico en cualquier caso se sustituye. Pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes. Pueden estar sustituidos independientemente con 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-4 o 1-5 sustituyentes. La sustitución puede ser, independientemente, halo, alquilo, tal como, a modo no taxativo, alquilo C₁-C₄, alcoxi, tal como a modo no taxativo, alcoxi C₁-C₄ y alquiltio, tal como a modo no taxativo, alquiltio C₁-C₄, en donde cada sustituyente alquilo, alcoxi y alquiltio puede estar adicionalmente sustituido independientemente por alcoxi C₁-C₂ o por uno a cinco grupos halo; o sustituido por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo, feniltio, benciltio y pirimidinilo, en donde el resto fenilo, bencilo, feniltio, benciltio y pirimidinilo puede estar adicionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o sustituido por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en acilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ carbonilo y adicionalmente sustituido por cero a un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquiltio C₁-C₄. Cuando un sustituyente es halo, en algunos casos, los grupos halo son fluoro, cloro y bromo. El halo también puede ser yodo.

DMF significa N,N-dimetilformamida.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que sean, dentro del alcance de un juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuestas alérgicas ni otro problema o complicación, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable.

Por "formulación farmacéutica" se entiende, además, que el portador, disolvente, excipientes y sal deben ser compatibles con el ingrediente activo de la formulación (por ejemplo un compuesto descrito en la presente). Un experto en la técnica comprenderá que las expresiones "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son generalmente intercambiables y, por lo tanto, se usan de este modo en esta divulgación.

Tal como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos revelados, en donde el compuesto base se modifica mediante la obtención de sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, a modo no taxativo, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos que se seleccionan de 2-acetoxibenzoico, sulfónico de 2-hidroxietano, acético, ascórbico, sulfónico de benceno, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, hidrobrómico, clorhídrico, hidroyoduro, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico. La presente divulgación incluye sales farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto descrito en la presente.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse a partir del compuesto base que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido

apropiados en agua o en un disolvente orgánico o una mezcla de ambos; generalmente se utilizan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo y similares. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, USA, p. 1445 (1990).

- 5 Debido a que se conoce que los profármacos mejoran numerosas calidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, *etc.*), los compuestos descritos en la presente pueden proporcionarse en forma de profármaco y pueden administrarse en esta forma para el tratamiento de enfermedades. Se pretende que los "profármacos" incluyan cualquier portador covalentemente ligado que libere un fármaco base activo de los descritos en la presente *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos se preparan mediante modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto base. Los profármacos incluyen compuestos descritos en la presente en donde un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo se une a cualquier grupo que se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, un grupo amino libre o un grupo sulfhidrilo libre, respectivamente, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero. Ejemplos de profármacos incluyen, a modo no taxativo, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos descritos en la presente.

"Compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

- 20 Tal como se utiliza en la presente, "tratar" o "tratamiento" incluye cualquier efecto por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, que resulta en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, *etc.* "Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad significa el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano e incluyen: (a) inhibir un estado de enfermedad existente, *es decir*, detener su desarrollo o sus síntomas clínicos; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, *es decir*, causar regresión del estado de enfermedad.
- 25 Tal como se utiliza en la presente, "prevenir" significa hacer que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen *es decir*, inhibir el inicio de la enfermedad, en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad pero aún no ha experimentado ni mostrado síntomas del estado de enfermedad.

Tal como se utiliza en la presente, "mamífero" se refiere a pacientes humanos y no humanos.

- 30 Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a un compuesto o una combinación de compuestos, descritos en la presente presentes en un receptor en una cantidad suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo, el alivio del dolor. En algunos casos, la combinación de compuestos es una combinación sinérgica. La sinergia, tal como es descrita, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984), ocurre cuando el efecto de los compuestos administrados de manera combinada es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ocurrir en términos de citotoxicidad más baja, mayor disminución en dolor o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.
- 35

Todos los porcentajes y relaciones usados en la presente, a menos que se indique de otro modo, son en peso.

- 40 A lo largo de la descripción, en donde las composiciones se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos o en donde los procesos se describen como que tienen, incluyen o comprenden pasos de procesos específicos, se contempla que las composiciones descritas en la presente también consistan esencialmente en o consistan en, los componentes mencionados y que los procesos descritos en la presente también consistan esencialmente en o consisten en, los pasos de procesamiento mencionados. Además, se debe comprender que el orden de los pasos u orden para realizar ciertas acciones son irrelevantes siempre que el proceso siga siendo operable. Más aun, dos o más pasos o acciones pueden llevarse a cabo simultáneamente.
- 45

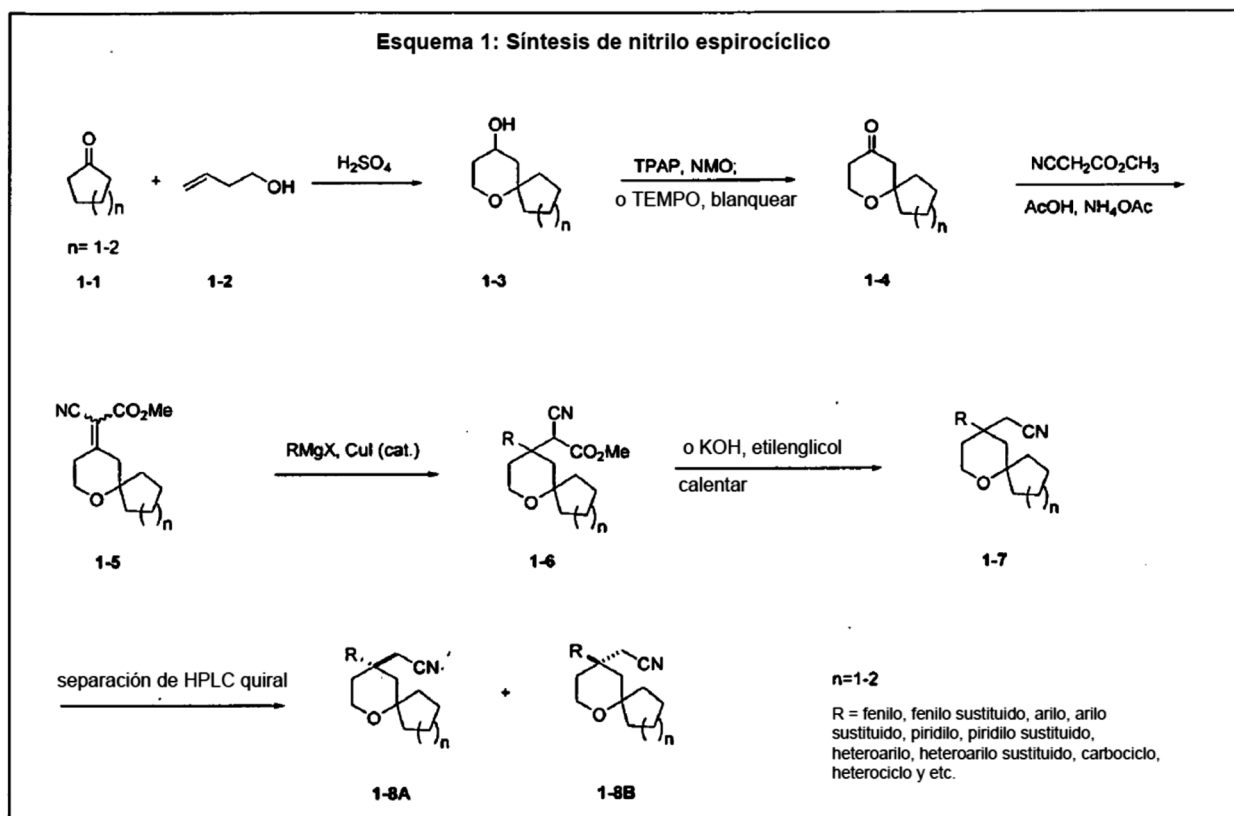
- Todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de los compuestos descritos en la presente. En algunos casos una composición que comprende el enantiómero *R* está libre o básicamente libre del enantiómero *S*. En algunos casos, una composición que comprende el enantiómero *S* está libre o básicamente libre del enantiómero *R*. En algunos casos, una composición comprende un exceso enantiomérico de al menos o aproximadamente, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% del enantiómero *R* o *S*.
- 50

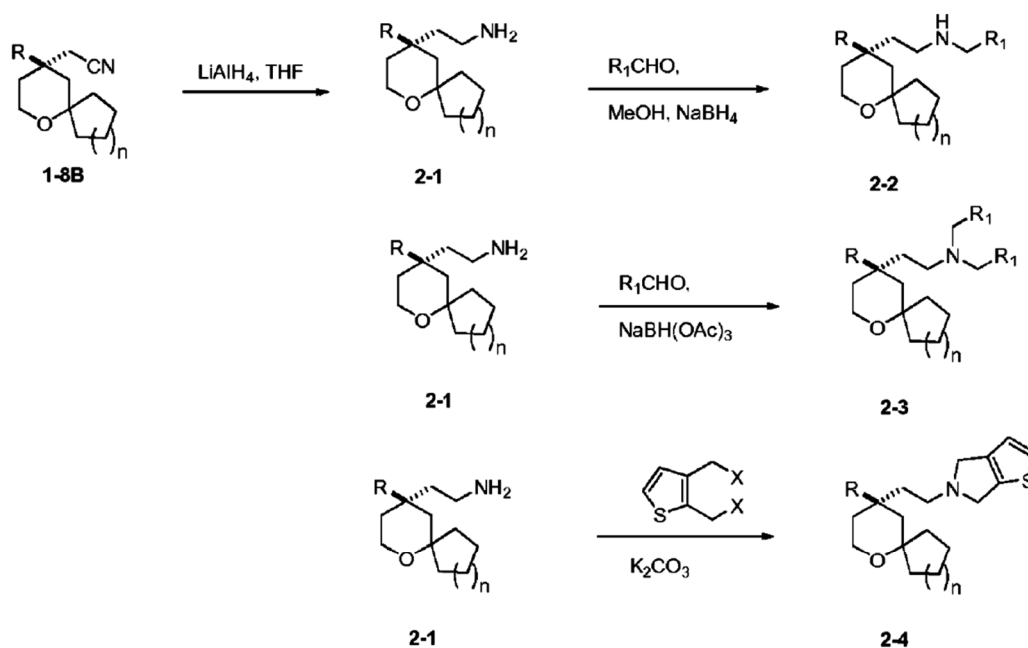
- Tal como se utilizan a lo largo de esta divulgación, las formas singulares "un/a" y "el/la" incluyen referencias al plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta forma, por ejemplo, una referencia a "una composición" incluye una pluralidad de dichas composiciones, así como una única composición y una referencia a "un agente terapéutico" es una referencia a uno o más agentes terapéuticos y/o farmacéuticos y equivalentes de los mismos conocidos para los expertos en la técnica, *etc.* De esta forma, por ejemplo, una referencia a "una célula huésped" incluye una pluralidad de dichas células huésped y una referencia a "un anticuerpo" es una referencia a uno o más anticuerpos y equivalentes de los mismos conocidos para los expertos en la técnica, *etc.*
- 55

Los compuestos reivindicados en esta invención pueden prepararse a partir de los procedimientos descritos en los esquemas a continuación.

Esquemas

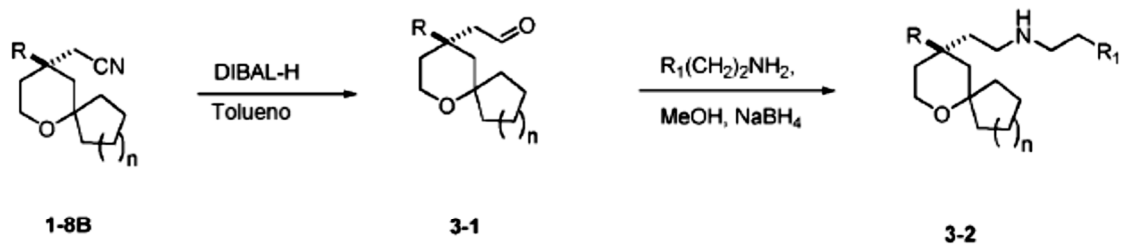
- 5 Los siguientes esquemas representativos ilustran cómo pueden prepararse los compuestos descritos en la presente. Los disolventes y condiciones de reacción específicos mencionados también son ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Los compuestos no descritos están comercialmente disponibles o son preparados fácilmente por un experto en la técnica utilizando materiales de partida disponibles.



Esquema 2: Convertir el nitrilo en el ligando de receptores opioides (Abordaje 1)

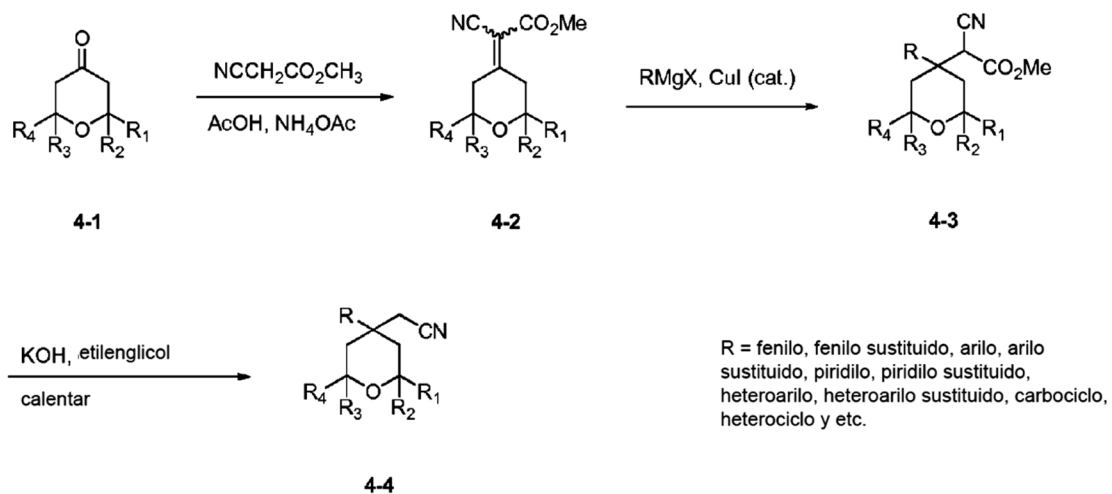
R y R_1 son independientes
 R y R_1 = fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, piridilo, piridilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, carbociclo, heterociclo y etc.

El mismo esquema se aplica a 1-7 y 1-8A.

Esquema 3: Convertir el nitrilo en el ligando de receptores opioides (Abordaje 2)

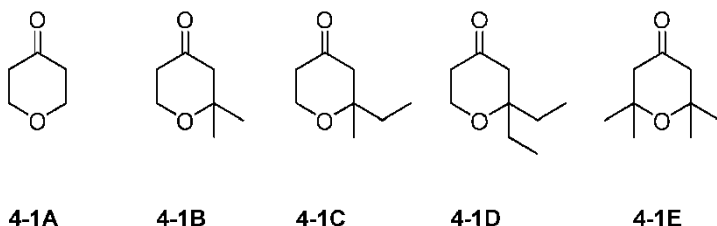
$n=1-2$
 R y R_1 son independientes
 R y R_1 = fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, piridilo, piridilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, carbociclo, heterociclo y etc.

El mismo esquema se aplica a 1-7 y 1-8A.

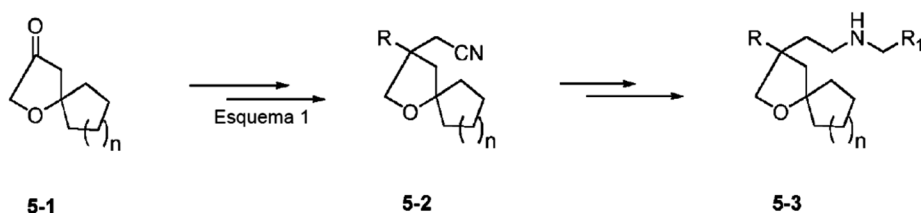
Esquema 4: Síntesis de nitrilo no espirocíclico

4-1 se selecciona del grupo que consiste en

5



Siguiendo una secuencia que se describe en el Esquema 2 o 3, el intermediario 4-4 puede convertirse en los ligandos de receptores de opioides.

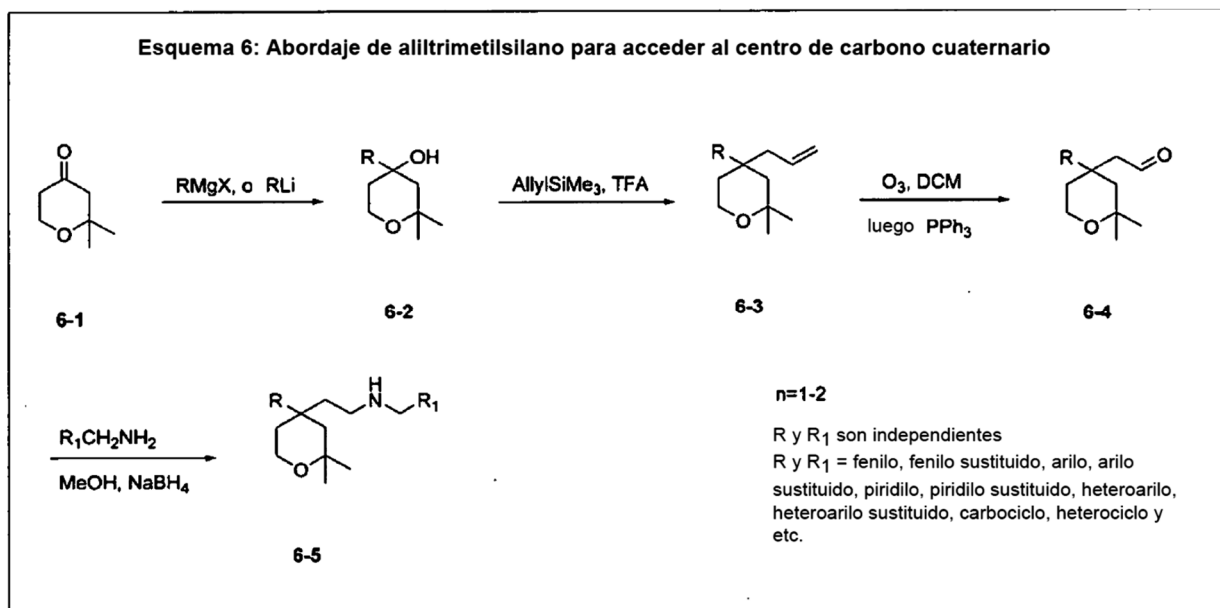
Esquema 5: Síntesis de otros ligandos de opioides derivados espirocíclicos

$n=1-2$

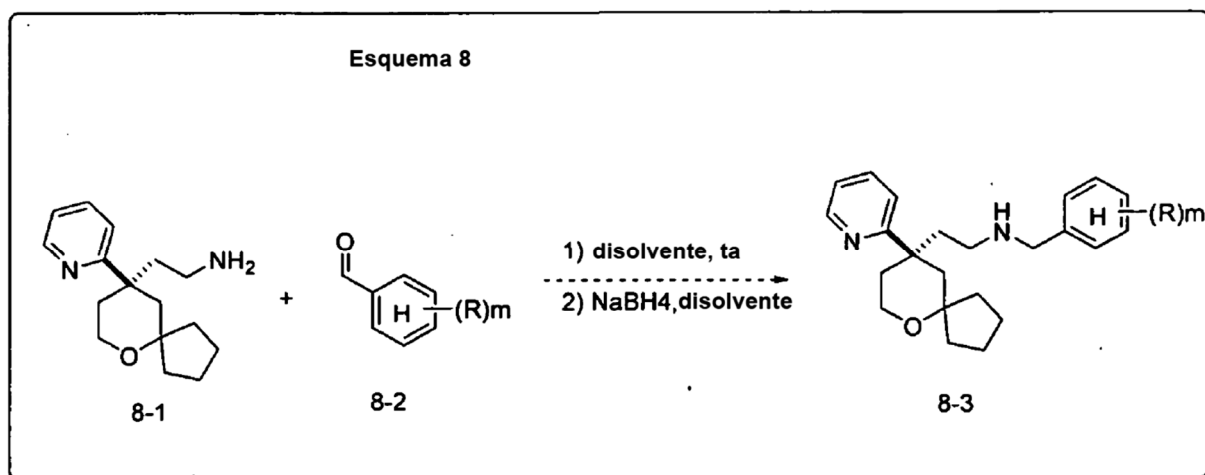
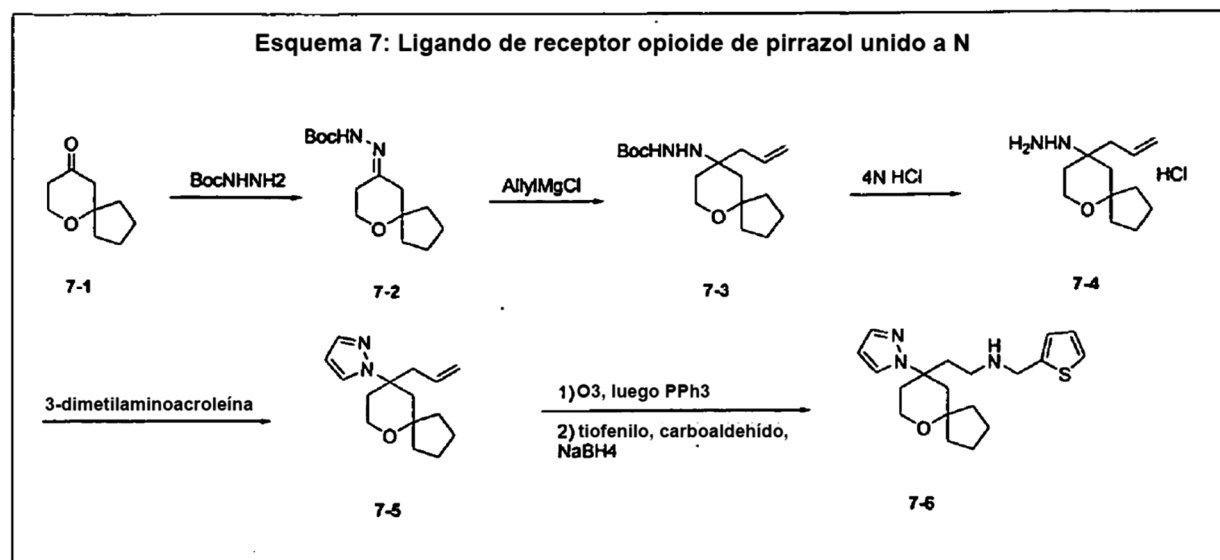
R y R₁ son independientes
 R y R₁ = fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, piridilo, piridilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, carbociclo, heterociclo y etc.

10

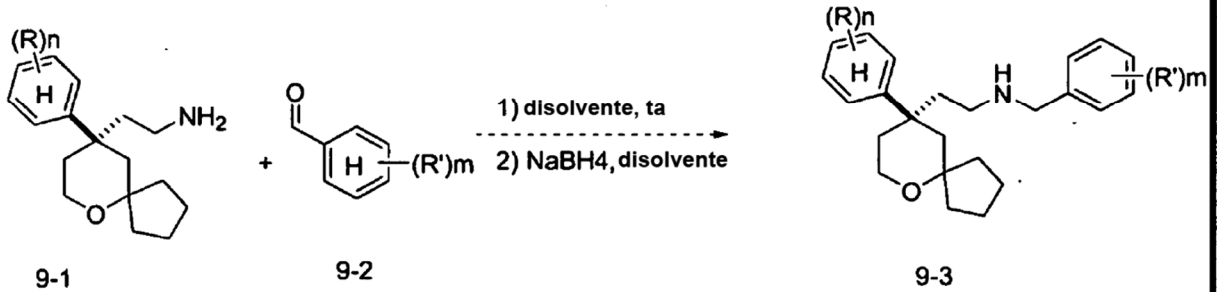
También pueden utilizarse otros esquemas. Por ejemplo, los siguientes esquemas pueden utilizarse solos o en combinación con otros esquemas para preparar los compuestos descritos en la presente.



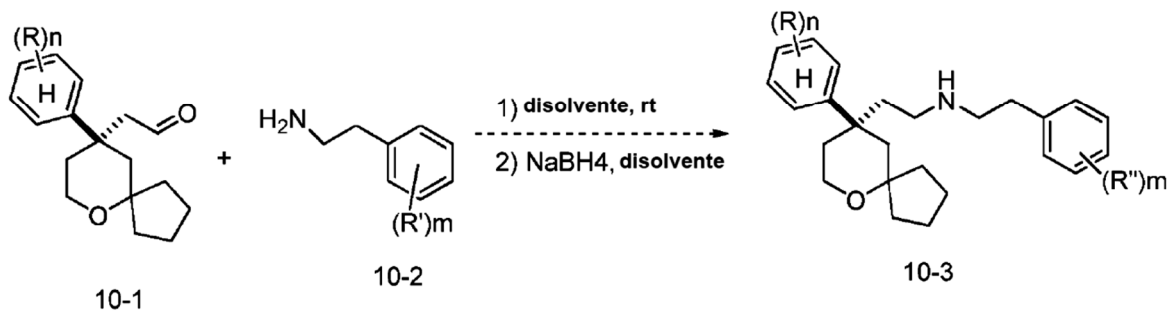
5



Esquema 9

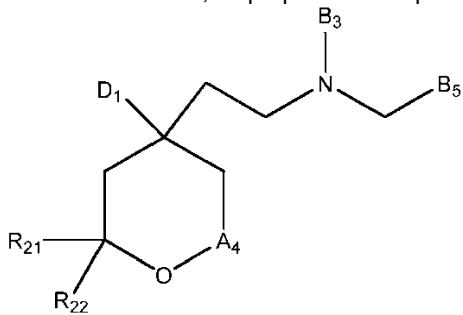


Esquema 10

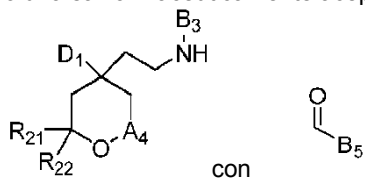


5

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura de IV-1

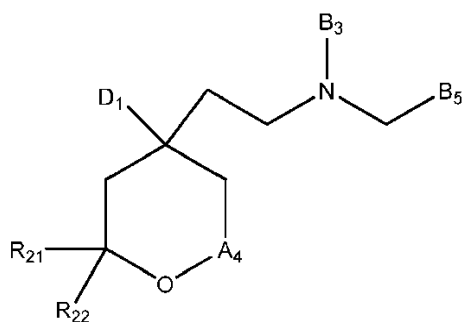


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto



10

en condiciones adecuadas para formar un compuesto que tiene la estructura de



IV-1.

En algunos casos, el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente. En algunos casos, el proceso se lleva a cabo en presencia de una sal borohidrato. En algunos casos, el proceso se lleva a cabo en presencia de borohidrato de sodio. También pueden utilizarse disolventes para facilitar la preparación. El proceso puede modificarse para proporcionar diferentes grupos alquilo tales como, a modo no taxativo, los esquemas que se muestran en el Esquema 10.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los métodos y composiciones descritos en la presente.

Ejemplo 1:

10 Intermediario 1: 2-ciano-2-(oxan-4-ilideno)acetato de metilo

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una configuración de destilación Dean-Stark y condensador se cargó con tetrahidro-4H-piran-4-ona (4,61 ml, 50 mmol), cianoacetato de metilo (5,3 ml, 60 mmol), acetato de amonio (1 g, 13 mmol), ácido acético (0,57 ml, 10 mmol) y benceno (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo hasta que no se recolectó más agua en el Dean-Stark (2 horas), se enfrió, se agregó benceno (30 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 sat. (100 ml), salmuera (100 ml) se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía con SiO_2 en fase normal (10 a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-ciano-2-(oxan-4-ilideno)acetato de metilo como un aceite incoloro (se observó: 6,30 g, 70%, m/z: 181,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Intermediario 2: 2-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetato de metilo

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, embudo de adición y septo de goma con entrada de nitrógeno se cargó con una solución de bromuro de p-fluorofenilmagnesio (2,0 M en éter dietílico, 1,99 ml, 3,97 mmol) y CuI (63 mg, 0,331 mmol) en 10 ml de éter dietílico seco (10 ml). Se agregó 2-ciano-2-(oxan-4-ilideno)acetato de metilo (600 mg, 3,31 mmol) en éter dietílico (10 ml) por goteo durante 30 min mientras se enfriaba el matraz de la reacción en un baño de hielo. La mezcla luego se agitó durante 3h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 50 g hielo/ HCl 1 N (25 ml). El producto se extrajo con Et_2O (3x50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó mediante cromatografía con SiO_2 en fase normal (7% a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetato de metilo como un sólido blanco (se observó: 730 mg, 80%, m/z: 277,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Intermediario 3: 2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetonitrilo

A una solución disuelta previamente de KOH (441 mg, 7,87 mmol) en etilenglicol (20 ml) se agregó 2-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetato de metilo (1,09 g, 3,93 mmol). La mezcla se calentó hasta alcanzar 120°C durante 3 h y luego se enfrió. Se agregó H_2O (50 ml), el producto se extrajo con Et_2O (3x50 ml), se lavó con H_2O (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía con SiO_2 en fase normal (5 a 40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetonitrilo como un aceite incoloro (se observó: 450 mg, 78%, m/z: 219,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Intermediario 4: 2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etan-1-amina

A una solución de 2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetonitrilo (450 mg, 2,05 mmol) en éter anhidro (15 ml) a 0°C se agregó por goteo LAH (1,0 M en Et_2O , 4,1 ml, 4,11 mmol). Después de 2 h la reacción se aplacó con 1 ml de H_2O ml, 0,1 ml de NaOH 15% y luego 1 ml de H_2O . La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3x20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etan-1-amina como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional (se observó: 450 mg, 94%, m/z: 223,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$).

Ejemplo 2: bencil(2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil)amina (Compuesto 8)

A una solución de 2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etan-1-amina (250 mg, 1,12 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) y Na_2SO_4 (159 mg, 1,12 mmol) a TA se agregó benzaldehído (0,17 ml, 1,68 mmol). La reacción se agitó durante toda la

noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de MeOH a 0°C y se agregó NaBH₄ en una porción (51 mg, 1,34 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La solución luego se aplacó con H₂O (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se purificó mediante cromatografía con SiO₂ en fase normal (0 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar bencil[2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil]amina como un aceite incoloro (se observó: 200 mg, 60%, m/z: 314,2 [M + H]⁺).

Intermediario 5: 2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-ol

Se agregó por goteo n-BuLi (26,3 ml, 1,6 M en hexano, 42 mmol) a una solución de 4-bromo-tolueno (7,70 g, 45 mmol) en THF (100 ml) a -78°C en N₂. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min y se agregó una solución de tetrahidro-2,2-dimetil-4H-piran-4-ona (3,84 g, 30 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante otros 20 min y se aplacó mediante adición MeOH (10 ml). La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con NH₄Cl sat. (250 ml), salmuera (250 ml), se secó y se concentró para proporcionar 2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-ol como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional (5,41 g, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0, 2H), 4,10 (td, J = 12,0, 2,2, 1H), 3,71 (ddd, J = 11,8, 5,0, 2,1, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (ddd, J = 13,7, 12,2, 5,0, 1H), 1,72 (dt, J = 14,2, 8,3, 2H), 1,58 (dq, J = 13,8, 2,2, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 1 H), 1,14 (s, 3H).

Intermediario 6: 2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)-4-(prop-2-en-1-il)oxano

Se agregó aliltrimetilsilano (4,34 ml, 27,2 mmol) a una solución de 2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-ol (3,0 g, 13,6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) a 0°C y luego BF₃·OEt₂ (3,42 ml, 27,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1h. La reacción se aplacó con H₂O (10 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), salmuera (20 ml), se secó y se concentró. Se purificó mediante cromatografía con SiO₂ en fase normal (5 a 40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)-4-(prop-2-en-1-il)oxano como un aceite incoloro, que se utilizó bruto (2,49 g, 75%).

Intermediario 7: 2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]acetaldehído

Se pasó gas O₃ a través de una solución de 2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)-4-(prop-2-en-1-il)oxano (1,21 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a -78°C hasta que la solución se volvió azul clara (aproximadamente 5 min). Después de 5 minutos adicionales, la mezcla de reacción se purgó con gas oxígeno durante 15 min antes de agregar trifenilfosfina (2,62 g, 10 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4h y se concentró. Se purificó mediante cromatografía con SiO₂ en fase normal (10. a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]acetaldehído como un aceite incoloro (641 mg, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,42-9,27 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 9,9, 8,0, 2H), 7,20 (t, J = 8,7, 2H), 3,94 - 3,75 (m, 2H), 2,69 (dd, J = 14,6, 2,5, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (dd, J = 13,9, 2,3, 1H), 1,84 (ddd, J = 14,3, 11,0, 4,6, 1H), 1,76 (d, J = 13,9, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

Ejemplo 3: {2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina (Compuesto 32)

Una mezcla de 2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]acetaldehído (61,6 mg, 0,25 mmol), 3-metilbencilamina (63 µl, 0,5 mmol) y ácido acético (50 µl, 8,6 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a TA durante 1h antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (106 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró y disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC para proporcionar {2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina como un sólido blanco (se observó: 35 mg, 40%, m/z: 352,3 [M + H]⁺).

Intermediario 8: 2-ciano-2-[(9Z)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una configuración de destilación Dean-Stark y condensador se cargó con 6-oxaspiro[4.5]decan-9-ona (6 g, 39 mmol, que se preparó de acuerdo con Hanschke, E. Chem. Ber. 1955, 88, 1053), cianoacetato de metilo (4,1 ml, 46,7 mmol), acetato de amonio (780 mg, 10,1 mmol), ácido acético (0,44 ml, 7,8 mmol) y benceno (40 ml). La mezcla se sometió a reflujo hasta que no se recolectó más agua en el Dean-Stark (2 horas), se enfrió, se agregó benceno (30 ml) y el producto orgánico se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (100 ml), salmuera (100 ml) se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía con SiO₂ en fase normal (7% a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-ciano-2-[(9Z)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo como un aceite incoloro (se observó: 8,93 g, 97,5%, m/z 235,1 [M + H]⁺).

Mediante el procedimiento para la preparación del Intermediario 8 sustituyendo 2,2-dietiloxan-4-ona por 6-oxaspiro[4.5]decan-9-ona, se preparó 2-ciano-2-[(4Z)-2,2-dietiloxan-4-ilideno]acetato de metilo (se observó: m/z 237,1 [M + H]⁺).

Mediante el procedimiento para la preparación del Intermediario 8 sustituyendo 1-oxaspiro[5,5]undecan-4-ona por 6-oxaspiro[4.5]decan-9-ona, se preparó 2-ciano-2-[(4Z)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-ilideno]acetato de metilo (se observó: m/z 249,1 [M + H]⁺).

Intermediario 9: 2-ciano-2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo

- 5 Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, embudo de adición y septo de goma con entrada de nitrógeno se cargó con una solución de bromuro de 4-fluoromagnesio (2,0 M en éter dietílico, 7,5 ml, 12,5 mmol) y CuI (200 mg, 1,0 mmol) en 35 ml de éter dietílico seco. Se agregó 2-ciano-2-[(9Z)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo (2,5g, 10,5 mmol) en éter dietílico (35 ml) por goteo durante 30 min mientras se enfriaba el matraz de la reacción en un baño de hielo. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se
- 10 vertió en una mezcla de 25 g hielo/HCl 1N (20 ml). El producto se extrajo con Et₂O (3x50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó mediante cromatografía con SiO₂ en fase normal (8% a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-ciano-2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo como un aceite incoloro (se observó: 3,24 g, 93%, m/z 331,2 [M + H]⁺).

- 15 Mediante el procedimiento descrito en la preparación del Intermediario 9 sustituyendo 2-ciano-2-[(4Z)-2,2-dietiloxan-4-ilideno]acetato de metilo por 2-ciano-2-[(9Z)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo, se preparó 2-ciano-2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetato de metilo (se observó: m/z 333,2 [M + H]⁺).

- Mediante el procedimiento descrito en la preparación del Intermediario 9 sustituyendo 2-ciano-2-[(4Z)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-ilideno]acetato de metilo por 2-ciano-2-[(9Z)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo, se preparó
- 20 2-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]acetato de metilo (se observó: m/z 345,2 [M + H]⁺).

Intermediario 10: 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo

- A una solución disuelta previamente de KOH (1,1 g, 19,5 mmol) en etilenglicol (50 ml) se agregó 2-ciano-2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo (3,24 g, 9,8 mmol). La mezcla se calentó hasta alcanzar 120°C durante 3 h, luego se enfrió. Se agregó H₂O (50 ml), el producto se extrajo con Et₂O (3x50 ml), se lavó
- 25 con H₂O (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró (7% a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-ciano-2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo (se observó: 1,96 g, 73%, m/z 273,2 [M + H]⁺).

- Se separaron 1,96 g de los enantiómeros mediante SFC sobre una columna AD-3 utilizando 15% de MeOH (0,05% DEA) como un modificador para proporcionar 2-[(9S)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo como un aceite incoloro (se observó: enantiómero de elución más rápida, 635 mg, 24%, m/z 274,2 [M + H]⁺) y
- 30 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo como un aceite incoloro (se observó: enantiómero de elución más lenta, 703 mg, 26%, m/z 273,2 [M + H]⁺).

- Mediante el procedimiento descrito en la preparación del Intermediario 10 sustituyendo 2-ciano-2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetato de metilo por 2-ciano-2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo, se preparó
- 35 2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetonitrilo (se observó: m/z 275,2 [M + H]⁺).

- Mediante el procedimiento descrito en la preparación del Intermediario 10 sustituyendo 2-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]acetato de metilo por 2-ciano-2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo, se preparó
- 2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]acetonitrilo (se observó: m/z 287,2 [M + H]⁺).

- 40 Intermediario 11: 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina

- A una solución de 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo (500 mg, 1,8 mmol) en éter anhidro (30 ml) a 0°C se agregó por goteo LAH (1,0 M en Et₂O, 3,7 ml, 3,7 mmol). La reacción luego se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de 2h la reacción se aplacó con 1 ml de H₂O, 0,2 ml de NaOH 15% y luego 1 ml de H₂O. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar
- 45 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional (se observó: 500 mg, 100%, m/z 277,2 [M + H]⁺).

- Mediante el procedimiento descrito en la preparación del Intermediario 11 sustituyendo 2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]acetonitrilo por 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo, se preparó 2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etan-1-amina (se observó: m/z, 279,2 [M + H]⁺).

- 50 Mediante el procedimiento descrito en la preparación del Intermediario 11 sustituyendo 2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]acetonitrilo por 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo, se preparó 2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]etan-1-amina (se observó: m/z 291,2 [M + H]⁺).

Ejemplo 4: bencil(2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amina (Compuesto 81)

A una solución de amina 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina (100 mg, 0,361 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (6 ml) y Na₂SO₄ (256 mg, 1,80 mmol) a TA se agregó benzaldehído (0,055 ml; 0,541 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 6 ml de MeOH a 0°C y se agregó NaBH₄ en una porción (16 mg, 0,433 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La solución luego se aplacó con H₂O (20 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar bencil{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina como un sólido blanco (se observó: 121 mg, 92%, m/z 368,3 [M + H]⁺).

Intermediario 12: 2,2-dietiloxan-4-ol.

A una mezcla de 3-buten-1-ol (19,8 ml; 233 mmol) y 3-pentenona (12,3 ml; 116 mmol) se agregó ácido sulfúrico al 75% (19,8; 334 mmol; preparado mediante dilución de 79 mL de ácido sulfúrico conc. a 100 ml con agua destilada) por goteo a 0°C. La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se agregó agua (70 ml) a la mezcla y luego se neutralizó con NaOH (gránulos) hasta alcanzar pH 8 y se extrajo con éter dietílico (3x150 ml). El extracto de éter se lavó con una solución de bisulfito de sodio acuosa (40 ml), se secó sobre K₂CO₃ y el éter se evaporó al vacío. El residuo se destiló a presión reducida para proporcionar 2,2-dietiloxan-4-ol (4,89 g, 27%, B. Pt. 65-70°C a 1mm Hg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 - 3,86 (m, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,38 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,51 - 1,31 (m, 3H), 1,28 - 1,10 (m, 1H), 0,92 - 0,68 (m, 6H).

Intermediario 13: 2,2-dietiloxan-4-ona

A una solución de 2,2-dietiloxan-4-ol bruto (500 mg, 3,2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agregaron NMO (750 mg, 6,41 mmol) y tamices moleculares de 4A (2g). La solución se agitó durante 30 mins y luego se agregó TPAP (34 mg, 0,096 mmol) en una porción. La reacción se dejó agitar durante 10 h. Después de verificar la TLC, el alcohol había desaparecido. Se filtró a través de una almohadilla corta de SiO₂. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía con SiO₂ en fase normal (0% a 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2,2-dietiloxan-4-ona (365 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 2H), 2,51 - 2,31 (m, 4H), 1,25-1,4 (m, 4H), 0,75 (m, 6H).

Intermediario 14: 2-(bromomagnesio)piridina

En un matraz se colocó cloruro de isopropilmagnesio 2,0M en THF (6 mL, 12 mmol) y se agregó por goteo 2-bromopiridina (1,2 mL, 12 mmol) en Et₂O anhidro (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA. durante 3h. La mezcla resultante se utilizó como estaba como solución de Grignard 1M.

Ejemplo 5: dibencil{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina (Compuesto 225)

A una solución de 2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo (30 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) y Na₂SO₄ (92,3 mg, 0,65 mmol) a TA se agregaron 2,3 eq de benzaldehído (0,032 ml, 0,32 mmol); la reacción se agitó durante toda la noche. Se agregó en una porción NaBH(OAc)₃ (6,6 mg, 0,31 mmol). La solución luego se aplacó con H₂O (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC para obtener dibencil{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina (se observó: 37,4 mg, 50%, m/z 458,3 [M + H]⁺).

Ejemplo 6: {2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina (Compuesto 122)

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Compuesto 81, se obtuvo el Compuesto 122 a partir del correspondiente intermediario después de una separación por HPLC quiral (la fracción de movimiento más lento en la columna AD-3). La configuración absoluta del Ej. 122 se determinó mediante una cristalografía de rayos X.

Ejemplo 7: {2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[2-(piridin-3-il)etil]amina (Compuesto 75)

Se agregó por goteo solución DIBAL 1,0 M en tolueno (3,0 ml, 3 mmol) a una solución de 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo (350 mg, 1,4 mmol) en 7 mL de tolueno a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C hasta completarse (1,5 h). La reacción luego se aplacó con 5 eq de MeOH (0,28 mL) y 0,1 mL de agua, se agitó mientras se entibiaba, se agregaron 175 mg de Na₂SO₄, se agitó a temperatura ambiente durante 2h para proporcionar 310 mg (80%) de 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetaldehído. Se observó: LCMS m/z 250,6 (M + 1) .

A una solución de 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetaldehído (50 mg, 0,19 mmol), se agregaron 5 mL de DCM y Na₂SO₄ (134 mg, 0,95 mmol) 2-(piridin-3-il)etan-1-amina (31 mg, 0,25 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. Se agregó NaBH₄ (9,5 mg, 0,25 mmol), se agitó durante 10 minutos, se agregaron 2 gotas de MeOH, se agitó durante 1h, se aplacó con agua, se separaron los productos orgánicos y se evaporó. El residuo se

pasó a través de una HPLC de Gilson en fase inversa para proporcionar {2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{2-(piridin-3-il)etil}amina, 65,3 mg (71%). Se observó: LCMS m/z 367,1 (M + 1).

Ejemplo 8: 2-[(9R)-9-(2-{4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}etil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridina (Compuesto 82)

- 5 A una solución agitada de 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina (0,030 g, 0,115 mmol; preparado siguiendo una secuencia descrita para el Compuesto 81 en ACN seco (5,8 mL) se agregó 2,3-bis(bromometil)tiofeno (31,1 mg, 0,115 mmol) con posterior adición de K₂CO₃ (79,62 mg, 0,576 mmol). Después de 30 min, la LCMS mostró que la reacción estaba completa y el pico principal tenía la masa correspondiente al producto deseado. Luego se sometió a purificación por HPLC. Método de purificación por HPLC: se utilizó columna
- 10 Luna de medio ácido, 10-50% acetonitrilo en H₂O durante 15 min, con posterior destilación súbita con 100% de acetonitrilo, modificador de TFA 0,1%. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon, se basificaron con NaOH 2N y se extrajeron con DCM (3x20 mL). Los productos orgánicos combinados se concentraron y purificaron con cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 10 g, elución mediante 0-10% de MeOH en DCM, en base a las mediciones por TLC: DCM/MeOH (10/1) R_f = 0,60) para proporcionar 5 mg de
- 15 2-[(9R)-9-(2-{4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}etil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridina como un aceite incoloro en 12% de rendimiento. Se observó: LCMS m/z 369 (M + 1).

Ejemplo 9: {2-[9-(1H-pirazol-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina (Compuesto 26)

- Un matraz secado en horno equipado con un aparato Dean-Stark y condensador se enfrió hasta alcanzar la TA bajo una corriente de N₂ y se cargó con 6-oxaspiro[4.5]decan-9-ona (0,50 g, 3,24 mmol), (terc-butoxi)carbohidrazida (0,42 g, 3,24 mmol) y hexano (10 mL). La solución resultante se calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche.
- 20

Se enfrió hasta alcanzar la TA y el sólido se recolectó mediante filtración por vacío. El sólido se lavó con hexano y se secó con aire para proporcionar (terc-butoxi)-N'-[(9Z)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]carbohidrazida (0,84 g, 96% de rendimiento). Se observó: LCMS m/z 213 (M + 1-t-butilo).

- Un matraz secado en horno se cargó con (terc-butoxi)-N'-[(9Z)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]carbohidrazida (0,42 g, 1,56 mmol) y THF. La solución se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó por goteo cloruro de alilmagnesio (2,0 M, 1,60 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 1h y luego se entibió hasta alcanzar la TA durante toda la noche. La LC-MS indicó que la reacción no se había completado. Se agregaron otros 2 equivalente de cloruro de alilmagnesio a TA. La solución se agitó durante 1h antes de apacarse con MeOH. La solución se diluyó con DCM (60 mL) y H₂O (20 mL). Se formó una cantidad de precipitados y el sólido se filtró a través de una almohadilla de celite. El producto
- 25
- 30 orgánico luego se separó y la capa acuosa se extrajo con 10 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó sobre una columna Snap de 25 g (0-20% tOAc en Hex, 12 CV) para proporcionar (terc-butoxi)-N'-[9-(prop-2-en-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]carbohidrazida (0,33 g, 68% de rendimiento). Se observó: LCMS m/z 333 (M + Na).

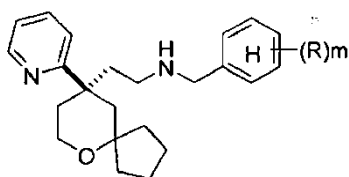
- A una solución de (terc-butoxi)-N'-[9-(prop-2-en-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]carbohidrazida (0,33 g, 1,06 mmol) en 4 mL de EtOAc se agregó HCl 4M en dioxano a TA. La solución se agitó a TA hasta que se completó la reacción, lo cual se monitoreó mediante LC-MS (30 h). El disolvente luego se retiró y se obtuvo [9-(prop-2-en-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]hidrazina (250 mg). Se observó: LCMS m/z 211,1 (M + 1).
- 35

- A una solución de [9-(prop-2-en-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]hidrazina (250 mg, 1,0 mmol) en 4 mL de i-PrOH se agregaron Et₃N y 3-dimetilaminoacroleína. La solución se sometió a reflujo durante 3h y luego a 50°C durante 2d. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó sobre una columna Biotage de 25 g, se eluyó con 0-18% de EtOAc en Hex (12CV) y se obtuvo 1-[9-(prop-2-en-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]-1H-pirazol (80 mg, 31% de rendimiento). Se observó: LCMS m/z 247,1 (M + 1).
- 40

- Una solución de 1-[9-(prop-2-en-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]-1H-pirazol (80 mg, 0,32 mmol) en DCM (5 mL) a -78°C se burbujeó con O₃ hasta que la solución se volvió azul. La solución resultante se burbujeó con N₂ durante 5 min. A esto se agregó PPh₃ (168 mg, 0,64 mmol) y la solución se agitó durante 4h a TA. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para proporcionar 2-[9-(1H-pirazol-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetaldehído (15 mg, 23 % de rendimiento). Se observó: LCMS m/z 249 (M + 1).
- 45

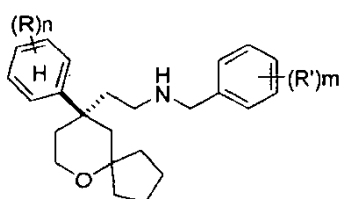
- Una mezcla de 2-[9-(1H-pirazol-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetaldehído (15 mg, 0,06 mmol) y tiofen-2-ilmetanamina (19 uL, 0,18 mmol) se agitó a TA durante 1h antes de agregarse NaBH(OAc)₃ (25,4 mg, 12 mmol). La solución se agitó durante toda la noche. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar {2-[9-(1H-pirazol-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina (17 mg, 61% de rendimiento) como una sal de TFA. Se observó: LCMS m/z 346 (M + 1).
- 50

Ejemplo 10: Procedimiento básico para preparar compuestos de la fórmula:



5 Siguiendo el Esquema 8, 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina, que puede prepararse siguiendo una secuencia como se describe para el Compuesto 81 (Compuesto 4) y una secuencia similar a la del Intermediario 11, se hace reaccionar con un aldehído heteroaromático apropiadamente sustituido o aldehído aromático apropiadamente sustituido (1 equivalente) en presencia de un disolvente orgánico (es decir DCM, MeOH, EtOH) para formar una imina correspondiente, que se reduce mediante un agente de reducción apropiado para proporcionar el compuesto. La (R)_n y la R_m se refiere a los sustituyentes opcionales. Además, los grupos fenilo pueden reemplazarse por otros grupos arilo o ciclos como se describe en la presente.

Ejemplo 11: Procedimientos básicos para preparar compuestos de la fórmula:



15 Siguiendo el Esquema 9, 9-1, que puede prepararse siguiendo una secuencia descrita para el Compuesto 81 (Compuesto 4) y una secuencia similar a la del Intermediario 11, se hace reaccionar con un aldehído heteroaromático apropiadamente sustituido o aldehído aromático apropiadamente sustituido (1 equivalente) en presencia de un disolvente orgánico (es decir DCM, MeOH, EtOH y etc.) para formar una imina correspondiente, que se reduce mediante un agente de reducción apropiado (es decir NaBH₄) para proporcionar el compuesto. La (R)_n y la R_m se refiere a los sustituyentes opcionales. Además, los grupos fenilo pueden reemplazarse por otros grupos arilo o ciclos como se describe en la presente.

Ejemplo 12: Ligandos de receptores de opioides

20 Los ligandos de receptores de opioides y compuestos que figuran en las siguientes tablas pueden prepararse o se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente a partir de materiales de partida apropiados y reactivos apropiados. Los compuestos que se han preparado incluyen datos de NMR, mientras que los ejemplos teóricos no incluyen datos de NMR.

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	¹ H NMR
1	2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina	261,1	δ 8,58 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,0, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,55 (td, J = 11,6, 5,1, 1H), 2,46 (ddd, J = 13,7, 5,1, 2,7, 1H), 2,37 (dd, J = 13,7, 2,1, 1H), 2,14 (td, J = 11,6, 5,0, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,13 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,4, 8,8, 1H).
2	2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina	261,2	δ 8,58 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,7,1H), 7,64 (td, J = 7,8, 1,9, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,4, 4,8, 0,9, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,46 (ddd, J = 13,7, 5,1, 2,7,1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,13 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
3	2-[9-(2-aminoetil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-4-ol	277,1	δ 7,60 (d, J = 6,8, 1H), 7,60 (d, J = 6,8, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,79 (d, J = 332,9, 3H), 6,54 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 6,29 (d, J = 6,5, 1H), 5,97 (m, 6H), 4,84 (d, J = 169,9, 3H), 3,69 (dt, J = 23,7, 11,7, 3H), 3,69 (dt, J = 23,7, 11,7, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,32 (d, J = 12,0, 1H), 2,26 (dd, J = 46,7, 13,0, 2H), 2,20 (d, J = 13,9, 1H), 2,09 (d, J = 13,8, 1H), 2,09 (d, J = 13,8, 1H), 1,84 (t, J = 15,9, 2H), 1,60 (m, 15H), 1,55 (m, 11H), 0,89 (m, 2H), 0,89 (m, 1H).
4	6-[9-(2-aminoetil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-3-ol	277,1	δ 8,05 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,6, 1H), 6,87 (dd, J = 8,6, 2,9, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,66 (dd, J = 13,7, 7,2, 2H), 2,60 (ddd, J = 12,3, 10,1, 5,6, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,88 (tt, J = 10,0, 7,9, 1H), 1,77 (d, J = 13,6, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,37 (m, 5H), 1,08 (dd, J = 15,4, 4,9, 1H), 0,63 (dt, J = 13,7, 8,9, 1H).
5	6-[9-(2-aminoetil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-2-ol	277,1	δ 7,38 (dd, J = 9,0, 7,1, 1H), 6,40 (d, J = 9,0, 1H), 6,09 (d, J = 7,1, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,66 (m, 12H), 0,97 (dt, J = 12,4, 7,6, 1H).
6	2-[(9R)-9-(2-aminoetil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]-1-oxidopiridin-1-ol	277,1	δ 8,23 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 5,8, 2,0, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,27 (d, J = 13,9, 1H), 2,95 (td, J = 12,8, 5,1, 1H), 2,65 (td, J = 11,8, 5,1, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,65 (ddd, J = 38,7, 17,6, 11,7, 9H), 1,24 (s, 1H), 0,84 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H).
7	bencil({2-[1-(4-fluorofenil)ciclohexil]etil})amina	312,2	δ 9,72 (t, J = 1,5, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6,9, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,09 (dd, J = 13,2, 5,3, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,46 (m, 1H), 1,33 (dd, J = 15,4, 6,7, 4H).
8	bencil({2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil})amina	314,2	δ 7,38 - 7,16 (m, 7H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 3,79 (ddd, J = 11,5, 5,7, 3,6, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,6, 8,8, 2,8, 2H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,24 - 2,01 (m, 4H), 1,86 (ddd, J = 13,8, 7,9, 3,5, 2H).
9	[(2-metilfenil)metil]({2-[4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	324,2	δ 7,16 (m, 8H), 3,79 (ddd, J = 11,5, 5,2, 3,8, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,86 (ddd, J = 12,3, 8,6, 4,6, 4H), 1,58 (s, 1H)

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
10	N-{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}anilina	324,3	δ 7,25 (dt, J = 5,9, 2,9, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 25,0, 8,2, 4H), 3,65 (dd, J = 8,9, 6,7, 2H), 2,95 (d, J = 4,6, 1H), 2,50 (d, J = 4,7, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (d, J = 13,9, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,53 (s, 3H).
11	2-[(2-[4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil)amino]metilfenol	326,2	δ 7,15 (m, 5H), 6,88 (dd, J = 7,4, 1,3, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 1,0, 1H), 6,73 (td, J = 7,4, 1,1, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,54 (ddd, J = 11,7, 9,4, 2,5, 2H), 2,37 (m, 5H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 4H)
12	2-[(2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil)amino]metilfenol	330,2	δ 8,26 (s, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 14,3, 5,8, 2H), 6,86 (d, J = 6,3, 1H), 6,78 (d, J = 8,1, 1H), 6,71 (t, J = 7,4, 1H), 3,96 (d, J = 7,0, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (dt, J = 8,8, 3,9, 2H), 3,41 (t, J = 9,3, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,95 (d, J = 14,7, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).
13	bencil({2-[3-(piridin-2-il)-1-oxaspiro[4,4]nonan-3-il]etil})amina	337,1	6 9,76 (s, 2H), 8,59 (d, J = 4,7, 1H), 8,11 (t, J = 7,8, 1H), 7,69 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,35 (s, 5H), 4,13 (d, J = 9,7, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,91 (d, J = 9,7, 1H), 2,92 (d, J = 26,5, 2H), 2,53 (ddd, J = 14,6, 9,5, 5,4, 1H), 2,38 (dd, J = 19,0, 8,5, 2H), 2,28 (d, J = 13,6, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 1H), 1,84 - 1,52 (m, 6H), 1,51 - 1,35 (m, 1H).
14	bencil({2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	338,3	δ 8,54 (d, J = 226,0, 2H), 7,22 (q, J = 6,7, 3H), 7,03 (dd, J = 19,0, 8,3, 6H), 6,23 (d, J = 186,3, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,10 (dd, J = 22,7, 13,3, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
15	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}(piridin-2-ilmetil)amina	339,3	δ 8,48 (dd, J = 5,2, 0,9, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,6, 1H), 7,59 (d, J = 7,9, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,07 (s, 4H), 4,17 (q, J = 13,9, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,88 (d, J = 4,8, 1H), 2,42 (d, J = 4,8, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,10 (dd, J = 13,9, 2,1, 1H), 2,00 (d, J = 4,6, 1H), 1,78 (d, J = 4,6, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).
16	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}(piridin-3-ilmetil)amina	339,3	δ 8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 5,92 (s, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 12,0, 7,9, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,23 (m, 4H), 2,10 (d, J = 13,9, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 12,5, 4,3, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
17	[(2-metoxifenil)metil]({2-[4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	340,2	δ 7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 4H), 7,07 (dd, J = 7,4, 1,7, 1H), 6,84 (ddd, J = 12,1, 9,3, 4,6, 2H), 3,78 (m, 5H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (ddd, J = 11,6, 9,1, 2,7, 2H), 2,38 (d, J = 1,3, 1H), 2,32 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,84 (m, 4H)
18	(furan-3-ilmetil)({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	341,1	δ 8,72 (d, J = 4,6, 1H), 8,23 (t, J = 7,3, 1H), 7,84 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, J = 1,6, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (dt, J = 12,4, 4,2, 1H), 3,72 (dd, J = 16,1, 6,2, 1H), 2,96 (d, J = 4,4, 1H), 2,40 (ddd, J = 36,0, 24,7, 12,8, 4H), 2,20 (dd, J = 12,7, 4,8, 1H), 2,01 (d, J = 14,2, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,69 (dd, J = 9,6, 4,4, 1H), 1,63 - 1,39 (m, 4H), 1,21 - 1,08 (m, 1H), 0,91-0,60 (m, 1H).
19	(1H-imidazol-2-ilmetil)({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	341,1	δ 8,70 (d, J = 5,1, 1H), 8,40 (t, J = 7,9, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,31 (d, J = 18,0, 2H), 4,66 (d, J = 14,3, 1H), 4,49 (d, J = 14,3, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 9,7, 1H), 3,10 (d, J = 4,9, 1H), 2,84 - 2,48 (m, 2H), 2,37 (t, J = 12,7, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,65 - 1,41 (m, 4H), 1,21 (s, 1H), 0,82 (d, J = 13,1, 1H).
20	(1,3-oxazol-4-ilmetil)({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	342,1	δ 8,77 (dd, J = 5,5, 1,4, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 - 7,60 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (d, J = 12,9, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 1H), 3,13 (d, J = 5,6, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,42 - 2,25 (m, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 9,6, 4,0, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,35 (m, 4H), 1,19 (s, 1H), 0,80 (d, J = 13,2, 1H).
21	{2-[3-(piridin-2-il)-1-oxaspiro[4,4]nonan-3-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	343	δ 10,01 (s, 3H), 8,62 (d, J = 4,5, 1H), 8,11 (td, J = 8,0, 1,4, 1H), 7,70 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,16 (d, J = 2,8, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (d, J = 9,7, 1H), 3,92 (d, J = 9,7, 1H), 2,97 (qd, J = 18,1, 12,2, 2H), 2,53 (ddd, J = 14,4, 9,0, 5,7, 1H), 2,45 - 2,21 (m, 3H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,67 (tt, J = 22,6, 8,0, 6H), 1,44 (dd, J = 14,3, 10,0, 1H).
22	{2-[3-(piridin-2-il)-1-oxaspiro[4,4]nonan-3-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	343	δ 11,15 (s, 2H), 9,70 (s, 2H), 8,64 (d, J = 4,4, 1H), 8,17 (td, J = 8,0, 1,5, 1H), 7,74 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (dd, J = 6,7, 5,7, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 1,1, 1H), 7,33 (dd, J = 5,0, 3,0, 1H), 7,10 (dd, J = 5,0, 1,2, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 3H), 3,94 (d, J = 9,8, 1H), 2,90 (d, J = 33,7, 2H), 2,67 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,24 (m, 3H), 1,91 (dd, J = 13,7, 4,9, 1H), 1,83 - 1,52 (m, 6H), 1,43 (td, J = 7,7, 3,9, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	¹ H NMR
23	(ciclopentilmetil)({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	343,3	δ 8,77 (d, J = 4,6, 2H), 8,26 (t, J = 7,6, 1H), 7,89 - 7,60 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 8,5, 4,2, 1H), 3,73 (t, J = 10,1, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,42 (dt, J = 23,0, 9,5, 4H), 2,25 (t, J = 10,8, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 1,33 (m, 13H), 1,16 (s, 3H), 0,76 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
24	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	344,2	δ 8,87 (d, J = 194,4, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 2,66 (d, J = 7,9, 1H), 2,24 (m, 4H), 2,10 (ddd, J = 30,6, 14,0, 2,1, 2H), 1,84 (td, J = 12,5, 4,9, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,1, 3H), 0,57 (s, 3H).
25	(2-[4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil){2-metoxifenil}metil]amina	344,2	δ 7,20 (ddd, J = 7,6, 4,8, 2,0, 3H), 7,03 (m, 3H), 6,84 (ddd, J = 11,7, 9,1, 4,5, 2H), 3,77 (m, 5H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (ddd, J = 11,6, 8,8, 2,8, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (ddd, J = 10,5, 8,4, 3,0, 4H), 1,58 (s, 1H)
26	{2-[9-(1H-pirazol-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	346	δ 9,87 (s, 1H), 9,00 (d, J = 145,4, 2H), 7,46 (dd, J = 12,7, 2,1, 2H), 7,28 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,01 (d, J = 0,8, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 6,34 - 6,24 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,10 (q, J = 14,2, 2H), 3,68 (d, J = 2,7, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,99 (dt, J = 14,7, 7,3, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,57 (ddd, J = 23,2, 14,0, 8,1, 1H), 1,51 (s, 4H), 1,17 - 1,04 (m, 1H), 0,69 (dt, J = 13,3, 8,7, 1H).
27	bencil({2-[(9S)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	351,1	δ 8,67 (d, J = 4,7, 1H), 8,17 (t, J = 7,7, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,51 (s, 4H), 4,72 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (dt, J = 13,4, 7,5, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (ddd, J = 20,8, 14,7, 7,2, 4H), 1,15 (s, 1H), 0,75 (m, 1H).
28	bencil({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	351,1	δ 8,61 (s, 1H), 8,18 (t, J = 7,7, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 6,90 (d, J = 26,0, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (d, J = 12,7, 1H), 3,60 (t, J = 10,0, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,39 (d, J = 34,6, 2H), 2,20 (t, J = 13,3, 3H), 1,92 (d, J = 14,8, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (d, J = 4,9, 1H), 1,41 (m, 4H), 1,08 (s, 1H), 0,68 (dt, J = 13,2, 9,0, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	¹ H NMR
29	bencil({2-[3-(piridin-2-il)-1-oxaspiro[4.5]decan-3-il]etil})amina	351,1	δ 9,67 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (t, J = 7,5, 1H), 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (s, 5H), 4,22 (d, J = 10,0, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (d, J = 10,0, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,39 (d, J = 8,7, 1H), 2,18 (d, J = 13,6, 1H), 2,09 (d, J = 13,6, 1H), 1,75 - 1,52 (m, 4H), 1,33 (dd, J = 28,9, 16,2, 7H).
30	bencil({2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	351,2	δ 8,49 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0, 2H), 7,18 (m, 5H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,53 (dd, J = 23,8, 13,7, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,27 (d, J = 7,4, 1H), 2,13 (d, J = 14,1, 3H), 1,84 (d, J = 14,2, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (d, J = 5,0, 1H), 1,32 (m, 4H), 1,01 (s, 1H), 0,61 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
31	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(2-metilfenil)metil]amina	352,2	δ 7,09 (d, J = 8,3, 2H), 7,02 (ddd, J = 8,1, 6,1, 3,3, 6H), 3,69 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,41 (td, J = 10,8, 5,4, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,11 (m, 5H), 1,75 (ddd, J = 13,2, 10,4, 5,2, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).
32	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina	352,3	δ 9,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,04 (m, 6H), 6,86 (m, 2H), 3,65 (m, 6H), 2,59 (s, 1H), 2,12 (m, 9H), 1,83 (td, J = 12,4, 4,5, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
33	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(4-metilfenil)metil]amina	352,3	δ 8,68 (d, J = 205,9, 2H), 7,02 (dd, J = 16,8, 9,0, 6H), 6,93 (d, J = 8,1, 2H), 3,67 (dd, J = 6,6, 2,7, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,25 (d, J = 11,2, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (dd, J = 20,3, 14,0, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,67 (d, J = 7,6, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
34	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(1R)-1-feniletil]amina	352,3	δ 9,07 (dd, J = 228,2, 166,6, 2H), 7,24 (ddd, J = 9,3, 6,4, 3,4, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,61 (dd, J = 7,0, 4,0, 2H), 2,42 (d, J = 33,9, 1H), 2,21 (d, J = 11,7, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 8,6, 4,1, 1H), 1,42 (m, 5H), 1,05 (s, 3H), 0,53 (d, J = 3,4, 3H).
35	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(1S)-1-feniletil]amina	352,3	δ 8,92 (dd, J = 238,8, 174,0, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,14 (td, J = 7,5, 2,2, 2H), 6,95 (m, 4H), 3,89 (d, J = 19,3, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,21 (d, J = 11,6, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,40 (m, 5H), 1,06 (s, 3H), 0,53 (d, J = 3,6, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
36	bencil({2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})metilamina	352,3	δ 11,09 (s, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 4,19 (dd, J = 25,7, 12,6, 1H), 3,91 (dd, J = 17,4, 8,4, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,91 (d, J = 127,4, 1H), 2,56 (dd, J = 17,7, 7,2, 3H), 2,37 (d, J = 4,8, 3H), 2,24 (ddd, J = 22,0, 12,2, 2,2, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (td, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 382,30,67 (d, J = 1,2, 3H).
37	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}(2-feniletil)amina	352,3	δ 9,06 (d, J = 128,6, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,02 (m, 6H), 3,68 (dd, J = 11,8, 10,1, 2H), 2,77 (dt, J = 36,5, 30,4, 7H), 2,19 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (td, J = 12,5, 4,6, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,52 (s, 3H).
38	(pirazin-2-ilmetil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	353,1	δ 8,79 (dd, J = 5,6, 1,4, 1H), 8,68 - 8,54 (m, 2H), 8,51 (dd, J = 2,3, 1,6, 1H), 8,32 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,93 - 7,66 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,85 (dt, J = 12,3, 4,2, 1H), 3,72 (t, J = 9,9, 1H), 3,19 (td, J = 11,7, 5,2, 1H), 2,72 (td, J = 11,8, 4,0, 1H), 2,62 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 3H), 2,10 (d, J = 14,2, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 2H), 1,69 (dt, J = 9,9, 6,6, 1H), 1,63 - 1,41 (m, 4H), 1,19 (dd, J = 12,6, 6,5, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
39	bencil({2-[2,2-dietil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil})amina	353,3	δ 8,71 (dd, J = 5,5, 1,4, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 3,95 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (d, J = 10,8, 1H), 3,01 (d, J = 5,2, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,10 (s, 1H), 1,73 (t, J = 16,5, 2H), 1,55 (dd, J = 14,1, 7,5, 1H), 1,39 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 0,81 (m, 5H), 0,56 (t, J = 7,3, 3H).
40	bencil({2-[2,2,6,6-tetrametil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil})amina	353,3	δ 8,74 - 8,62 (m, 1H), 8,24 (td, J = 8,1, 1,5, 1H), 7,87 (d, J = 8,2, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,18 (m, 7H), 3,96 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,50 (d, J = 14,7, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 1,89 (d, J = 14,8, 2H), 1,30 (s, 6H), 0,97 (s, 6H).
41	4-[(2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil)amino]metilfenol	354,2	δ 8,58 (d, J = 187,3, 2H), 7,05 (q, J = 8,3, 4H), 6,91 (d, J = 8,3, 2H), 6,58 (d, J = 8,4, 2H), 3,67 (d, J = 10,4, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,63 (d, J = 18,2, 1H), 2,26 (s, 4H), 2,07 (d, J = 14,3, 4H), 1,84 (t, J = 10,2, 1H), 1,49 (d, J = 13,9, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
42	2-[(2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil)amino]metilfenol	354,3	δ 8,15 (d, J = 107,7, 2H), 7,03 (dt, J = 26,2, 8,3, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,64 (t, J = 7,4, 1H), 3,68 (m, 6H), 2,58 (s, 1H), 2,24 (d, J = 6,8, 4H), 2,05 (dd, J = 21,0, 14,9, 2H), 1,78 (d, J = 4,4, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,44 (dd, J = 21,2, 9,8, 2H), 1,10 (d, J = 18,7, 3H), 0,57 (d, J = 24,3, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
43	3-[(2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil)amino]metil]fenol	354,3	δ 8,50 (d, J = 165,4, 2H), 7,02 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5, 2H), 6,47 (d, J = 7,4, 1H), 3,67 (d, J = 9,4, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,09 (dd, J = 27,3, 13,5, 2H), 1,84 (d, J = 7,8, 1H), 1,66 (d, J = 8,6, 1H), 1,52 (d, J = 13,9, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
44	[(5-metilfuran-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	355,1	δ 8,73 (d, J = 4,2, 1H), 8,18 (td, J = 8,0, 1,5, 1H), 7,80 - 7,53 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,00 (d, J = 1,4, 2H), 3,83 (dt, J = 12,4, 4,3, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 1H), 3,10 - 2,86 (m, 1H), 2,64 - 2,44 (m, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 3H), 2,27 - 2,11 (m, 4H), 2,02 (d, J = 14,2, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,68 (dd, J = 9,5, 4,1, 1H), 1,62 - 1,39 (m, 4H), 1,26 - 1,05 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
45	[(5-metilfuran-2-il)metil]({2-[9-(pirazin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	356,1	δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,27 (d, J = 3,2, 1H), 6,05 - 5,83 (m, 1H), 3,94 (d, J = 1,9, 2H), 3,85 - 3,59 (m, 2H), 2,89 (d, J = 5,0, 1H), 2,49 (d, J = 5,1, 1H), 2,38 (t, J = 16,0, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,02 (dd, J = 18,2, 6,8, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,59 - 1,37 (m, 5H), 1,09 (s, 1H), 0,66 (d, J = 13,4, 1H).
46	bencil({2-[9-(tiofen-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	356,2	δ 9,56 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 6,74 (d, J = 3,5, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,01 (d, J = 13,9, 2H), 1,95 (dd, J = 11,7, 5,0, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (s, 5H), 1,66 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,00 (dd, J = 13,6, 8,5, 1H).
47	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[2-(2-fluorofenil)metil]amina	356,3	δ 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 5H), 6,94 (dt, J = 18,3, 8,1, 2H), 3,69 (t, J = 7,7, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,44 (dd, J = 11,0, 5,2, 1H), 2,22 (d, J = 20,4, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,77 (dd, J = 6,6, 4,0, 1H), 1,57 (qd, J = 10,9, 5,5, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).
48	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[2-(3-fluorofenil)metil]amina	356,3	δ 8,79 (d, J = 198,9, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,2, 2H), 7,00 (d, J = 8,4, 2H), 6,94 (td, J = 8,4, 2,2, 1H), 6,86 (d, J = 7,6, 1H), 6,79 (d, J = 8,9, 1H), 6,36 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,65 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (ddd, J = 18,3, 15,7, 11,3, 3H), 1,81 (dt, J = 12,3, 6,2, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
49	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[2-(4-fluorofenil)metil]amina	356,3	δ 8,73 (d, J = 173,6, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,88 (t, J = 8,5, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (m, 3H), 1,78 (dt, J = 12,3, 6,2, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
50	bencil(2-{9-ciclohexil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il}etil)amina	356,3	δ 9,09 (d, J = 38,9, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,43 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,63 (m, 16H), 1,10 (m, 7H), 0,84 (q, J = 11,8, 2H).
51	{2-[3-(piridin-2-il)-1-oxaspiro[4.5]decan-3-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	357	δ 9,79 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,21 (t, J = 7,5, 1H), 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,0, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,23 (d, J = 9,9, 1H), 3,99 (d, J = 10,0, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,63 (t, J = 9,5, 1H), 2,39 (d, J = 8,6, 1H), 2,20 (d, J = 13,5, 1H), 2,10 (d, J = 13,6, 1H), 1,77 - 1,49 (m, 4H), 1,47 - 1,19 (m, 6H).
52	{2-[3-(piridin-2-il)-1-oxaspiro[4.5]decan-3-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	357	δ 9,72 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (t, J = 7,5, 1H), 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (t, J = 5,9, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, J = 4,8, 1H), 4,23 (d, J = 9,9, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (d, J = 10,0, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,39 (d, J = 8,7, 1H), 2,21 (d, J = 13,7, 1H), 2,10 (d, J = 13,6, 1H), 1,77 - 1,50 (m, 4H), 1,49 - 1,22 (m, 6H).
53	{2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	357,1	δ 8,67 (d, J = 4,3, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,12 (d, J = 2,7, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,72 (t, J = 9,8, 1H), 3,33 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,30 (d, J = 14,0, 3H), 2,19 (dd, J = 18,0, 7,1, 1H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,83 (d, J = 4,6, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 20,1, 13,3, 5H), 1,16 (s, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 9,1, 1H).
54	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	357,2	δ 8,67 (d, J = 4,3, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,12 (d, J = 2,7, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,72 (t, J = 9,8, 1H), 3,33 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,30 (d, J = 14,0, 3H), 2,19 (dd, J = 18,0, 7,1, 1H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,83 (d, J = 4,6, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 20,1, 13,3, 5H), 1,16 (s, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 9,1, 1H).
55	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	357,2	δ 8,73 (d, J = 5,0, 1H), 8,27 (t, J = 7,5, 2H), 7,88 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,23 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 4,9, 1,0, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 1H), 3,69 (t, J = 10,0, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,62 - 2,12 (m, 4H), 2,13 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,68 (dt, J = 13,5, 7,9, 1H), 1,62 - 1,30 (m, 5H), 1,16 (dd, J = 13,2, 6,6, 1H), 0,76 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
56	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(1,3-tiazol-2-ilmetil)amina	358	δ 8,77 (d, J = 4,3, 1H), 8,27 (t, J = 7,3, 1H), 7,86-7,65 (m, 2H), 7,43 (d, J = 3,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 2H), 3,79 (dddd, J = 21,9, 19,5, 10,8, 7,1, 2H), 3,19 (td, J = 11,5, 5,3, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 1H), 2,62 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 3H), 1,4 - 1,99 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,38 (m, 4H), 1,20 (dd, J = 13,0, 6,5, 1H), 0,79 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
57	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(1,3-tiazol-5-ilmetil)amina	358	δ 8,76 (d, J = 4,7, 1H), 8,37 (td, J = 8,1, 1,4, 1H), 8,12 - 7,72 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,93 - 3,58 (m, 2H), 3,05 (td, J = 11,7, 5,1, 1H), 2,66-2,43 (m, 2H), 2,42-2,22 (m, 3H), 2,18-1,96 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,39 (m, 5H), 1,18 (dd, J = 12,1, 5,5, 1H), 0,77 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H).
58	{2-[9-(pirazin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	358	δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,08 (d, J = 2,6, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 3,73 (d, J = 36,7, 2H), 3,17 - 2,73 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,35 (d, J = 13,0, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 4H), 1,51 (s, 5H), 1,14 - 1,01 (m, 1H), 0,66 (s, 1H).
59	{2-[2,2-dietil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	359,2	δ 8,72 (dd, J = 5,5, 1,4, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 2,9, 1,2, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 10,0, 6,3, 1H), 3,68 (d, J = 10,8, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,08 (d, J = 4,4, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,71 (d, J = 14,5, 1H), 1,56 (dd, J = 14,1, 7,5, 1H), 1,40 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 0,81 (m, 5H), 0,57 (t, J = 7,3, 3H).
60	{2-[2,2-dietil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina il)metil)amina	359,2	δ 8,70 (dd, J = 5,4, 1,4, 1H), 8,15 (d, J = 1,6, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (dd, J = 6,7, 5,5, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,2, 1H), 7,11 (d, J = 2,6, 1H), 6,99 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 3,73 (d, J = 44,0, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 10,0, 6,3, 1H), 3,68 (d, J = 10,8, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,08 (d, J = 4,4, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,71 (d, J = 14,5, 1H), 1,56 (dd, J = 14,1, 7,5, 1H), 1,40 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 0,81 (m, 5H), 0,57 (t, J = 7,3, 3H).
61	{2-[2,2,6,6-tetrametil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	359,2	δ 8,63 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,18 (td, J = 8,1, 1,6, 1H), 7,81 (d, J = 8,2, 1H), 7,63 (dd, J = 6,8, 5,8, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,6, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,43 (d, J = 14,7, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 1,81 (d, J = 14,8, 2H), 1,21 (d, J = 12,2, 6H), 0,89 (s, 6H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
62	{2-[2,2,6,6-tetrametil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	359,2	δ 8,62 (dd, J = 5,6, 1,4, 1H), 8,19 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,81 (d, J = 8,2, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 2,9, 1,2, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,62 (d, J = 8,1, 2H), 2,41 (d, J = 14,7, 2H), 2,34 - 2,08 (m, 2H), 1,82 (d, J = 14,8, 2H), 1,21 (d, J = 13,1, 6H), 0,89 (s, 6H).
63	{2-[9-(tiofen-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	362,2	δ 9,60 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,1, 1,1, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,03 (d, J = 2,6, 1H), 6,94 (ddd, J = 9,9, 5,1, 3,6, 2H), 6,77 (dd, J = 3,6, 1,1, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,80 (td, J = 11,9, 4,9, 1H), 2,50 (td, J = 11,8, 5,0, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,00 (dt, J = 12,7, 8,1, 1H).
64	{2-[9-(tiofen-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	362,2	δ 9,46 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,00 (dt, J = 7,5, 4,4, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 6,75 (dd, J = 3,6, 1,1, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,96 (dd, J = 12,4, 7,6, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,48 (m, 5H), 1,00 (dt, J = 12,8, 8,1, 1H).
65	(ciclopentilmetil){2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}amina	362,3	δ 9,23 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,07 (t, J = 8,6, 2H), 3,73 (d, J = 10,9, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,78 (d, J = 18,1, 3H), 1,64 (m, 7H), 1,38 (s, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,10 (d, J = 16,3, 3H), 0,84 (s, 4H), 0,53 (s, 3H).
66	(ciclopentilmetil){2-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametiloxan-4-il]etil}amina	362,3	δ 8,64 (s, 2H), 7,22 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 6,95 (t, J = 8,6, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,24 (d, J = 14,3, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (d, J = 14,3, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,18 (s, 6H), 1,03 (dd, J = 12,4, 7,3, 2H), 0,93 (s, 6H).
67	(2-{9-ciclohexil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il}etil)(tiofen-2-ilmetil)amina	362,3	δ 9,21 (d, J = 25,7, 2H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 2H), 7,14 (d, J = 2,7, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,65 (m, 17H), 1,12 (m, 7H), 0,87 (dd, J = 23,8, 11,9, 2H).
68	(2-{9-ciclohexil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il}etil)(tiofen-3-ilmetil)amina	362,3	δ 9,07 (d, J = 31,8, 2H), 7,37 (ddd, J = 7,9, 3,9, 2,1, 2H), 7,10 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,64 (m, 16H), 1,12 (m, 7H), 0,85 (q, J = 11,8, 2H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
69	2-{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol	363,1	δ 8,77 (d, J = 4,0, 1H), 8,09 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 5,8, 1H), 7,35 (dd, J = 5,6, 3,2, 2H), 7,24 (d, J = 3,6, 2H), 4,76 (m, 4H), 4,21 (brs, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,80 (td, J = 12,3, 4,4, 1H), 2,49 (td, J = 12,9, 4,5, 1H), 2,38 (t, J = 15,1, 2H), 2,23 (td, J = 12,9, 4,2, 1H), 2,07 (d, J = 14,0, 1H), 1,87 (ddd, J = 24,1, 11,9, 7,1, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,51 (dt, J = 24,2, 10,9, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,4, 9,0, 1H).
70	{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}di propilamina	364,4	δ 11,44 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,88 (m, 5H), 2,27 (m, 3H), 1,97 (td, J = 12,7, 3,9, 1H), 1,80 (td, J = 12,6, 4,9, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,46 (m, 6H), 1,04 (m, 1H), 0,88 (m, 10H), 0,55 (m, 3H).
71	(2-feniletil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	365,1	δ 8,51 (dd, J = 5,3, 1,3, 1H), 8,04 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,56 (d, J = 8,1, 1H), 7,49 (dd, J = 7,1, 5,8, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 6H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 3,88 - 3,47 (m, 3H), 3,01 (d, J = 7,5, 2H), 2,85 (t, J = 7,8, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,92 (d, J = 14,1, 1H), 1,84 - 1,66 (m, 3H), 1,58 (d, J = 5,1, 1H), 1,40 (ddd, J = 15,2, 12,1, 8,9, 4H), 1,05 (d, J = 6,5, 1H), 0,65 (d, J=13,4, 1H).
72	(2-feniletil){2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	365,3	δ 8,58 (d, J = 4,8, 1H), 8,07 (t, J = 7,9, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 12,0, 6,3, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 4,04 (d, J = 3,2, 2H), 3,76 (ddd, J = 19,4, 12,6, 8,9, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (d, J = 43,6, 5H), 1,96 (d, J = 13,9, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,50 (ddd, J = 20,5, 13,1, 7,0, 4H), 1,17 (s, 1H), 0,75 (m, 1H).
73	bencil{2-[9-(6-metilpiridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	365,7	δ 9,49 (s, 2H), 8,18 (t, J = 7,9, 1H), 7,55 (dd, J = 23,1, 7,8, 2H), 7,35 (s, 5H), 5,87 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,88 - 3,66 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,65 (d, J = 12,5, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,31 (d, J = 14,3, 2H), 2,20 (d, J = 13,5, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,70 (d, J = 5,3, 1H), 1,52 (ddd, J = 29,7, 17,1, 7,4, 4H), 1,28 (t, J = 7,1, 1H), 0,95 - 0,79 (m, 1H). (ddd, J = 29,7, 17,1, 7,4, 4H), 1,28 (t, J = 7,1, 1H), 0,92-0,77 (m, 1H).
74	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}(2-fenilpropan-2-il)amina	366,3	1H NMR (400 MHz324,3, CDCl3) δ 8,50 (d, J = 223,4, 2H), 7,25 (s, 5H), 6,95 (d, 338,3 J = 8,1, 2H), 6,87 (d, J = 8,3, 2H), 5,69 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 6,8, 2,5, 2H), 2,38 (dd, J = 15,7, 13,2, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (d, J = 14,1, 1H), 1,39 (dd, J = 10,5, 4,0, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,53 (s, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
75	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[2-(piridin-3-il)etil]amina	367,1	δ 8,90 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,4, 1H), 8,61 (d, J = 5,2, 1H), 8,41-8,28 (m, 2H), 7,87 - 7,70 (m, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,29 (t, J = 10,5, 3H), 2,97 (d, J = 7,3, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,33 (t, J = 11,9, 2H), 2,21 (dt, J = 24,1, 11,9, 1H), 2,07 (d, J = 14,3, 1H), 1,88 (d, J = 10,3, 2H), 1,65 (dd, J = 16,4, 9,9, 1H), 1,60 -1,44 (m, 5H), 1,19 (s, 1H), 0,81 (d, J = 13,1, 1H).
76	[(2-metilpirimidin-5-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	367,1	δ 8,57 (s, 2H), 7,83 - 7,66 (m, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,21 (dt, J = 10,8, 2,9, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,76 - 1,50 (m, 3H), 1,42 (ddd, J = 33,3, 13,0, 3,9, 2H), 1,22 (td, J = 7,3, 1,9, 1H), 1,02 (s, 1H), 0,71 - 0,54 (m, 1H).
77	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(2-metoxifenil)metil]amina	368,3	δ 7,16 (m, 6H), 6,85 (dd, J = 18,0, 7,8, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (d, J = 1,9, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,45 (d, J = 5,2, 1H), 2,35 (s, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,66 (s, 4H), 1,20 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).
78	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(3-metoxifenil)metil]amina	368,3	δ 9,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,01 (q, J = 8,4, 4H), 6,74 (dd, J = 8,2, 2,0, 1H), 6,65 (dd, J = 15,6, 4,8, 2H), 3,66 (m, 7H), 2,64 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (ddd, J = 13,4, 9,8, 8,8, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
79	bencil({2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	368,3	δ 8,82 (d, J = 134,2, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,16 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 10,7, 6,5, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,70 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,92 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,6, 8,8, if)
80	bencil({2-[(9S)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	368,3	δ 9,09 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,16 (m, 4H), 7,00 (t, J = 8,6, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,94 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,85 (d, J = 13,9, 3H), 1,62 (s, 2H), 1,46 (dd, J = 7,8, 4,0, 4H), 1,24 (d, J = 12,7, 1H), 0,77 (dt, J = 13,6, 8,7, 1H)
81	bencil({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	368,3	δ 7,24-7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 7,01 (d, J = 7,8, 2H), 6,89 (d, J = 8,0, 2H), 3,68 (ddd, J = 11,8, 5,0, 1,3, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 3H), 2,32 (t, J = 7,3, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,93 (dtd, J = 15,7, 7,7, 3,8, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 1,65 -1,56 (m, 1H), 1,37 (d, J = 20,2, 1H), 1,20 -1,05 (m, 2H), 1,01-1,02 (m, 2H), 0,86 (t, J = 12,7, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
82	2-[(9R)-9-(2-{4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)etil}-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridina	369	δ 8,59 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,32 (t, J = 5,9, 1H), 7,15 (d, J = 4,9, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0, 1H), 6,74 (d, J = 4,9, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 2,63 (td, J = 11,6, 5,1, 1H), 2,49 (dd, J = 13,8, 2,2, 1H), 2,37 (dd, J = 13,7, 2,0, 1H), 2,16 (td, J = 11,6, 4,4, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,8, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,14 (ddd, J = 9,7, 7,6, 3,2, 1H), 0,72 (dt, J = 13,4, 8,9, 1H).
83	[(4,5-dimetilfuran-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	369,1	δ 10,28 (brs, 1H), 9,39 (brs, 1H), 8,70 (d, J = 4,6, 1H), 8,12 (t, J = 7,5, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,91 (q, J = 14,4, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 10,9, 5,9, 1H), 2,51 (t, J = 9,7, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (d, J = 14,1, 1H), 1,82 (m, 5H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
84	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(piridin-4-ilmetil)amina	369,2	δ 8,53 (s, 2H), 7,78 (s, 3H), 7,29 - 7,05 (m, 6H), 6,96 (t, J = 8,4, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,66 (d, J = 12,5, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,11 (d, J = 13,7, 1H), 2,01 (d, J = 13,3, 2H), 1,83 (d, J = 14,0, 2H), 1,49 (t, J = 61,9, 9H), 1,17 (s, 2H), 0,70 (dt, J = 17,4, 8,9, 1H).
85	2-(((2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil)amino)metil)fenol	370,3	δ 8,05 (d, J = 152,9, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,9, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,8, 2H), 6,69 (t, J = 7,3, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 6,9, 2,6, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,04 (dd, J = 23,7, 13,9, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,81 (td, J = 12,5, 4,9, 1H), 1,60 (td, J = 12,7, 4,8, 1H), 1,48 (d, J = 13,9, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).
86	bencil({2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil})amina	370,3	δ 7,26 - 7,14 (m, 3H), 7,13 - 7,02 (m, 4H), 6,91 (t, J = 8,6, 2H), 3,69 - 3,47 (m, 4H), 2,51 (td, J = 12,2, 4,7, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 3H), 1,83 (td, J = 12,7, 4,3, 1H), 1,64 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,56 - 1,35 (m, 3H), 1,27 (tt, J = 27,2, 13,7, 1H), 0,95 (dq, J = 14,7, 7,4, 1H), 0,84 - 0,58 (m, 4H), 0,43 (t, J = 7,4, 3H).
87	bencil({2-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametiloxan-4-il]etil})amina	370,3	δ 9,15 (s, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,3, 2,1, 2H), 6,99 (dd, J = 12,0, 5,3, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,34 (dd, J = 53,2, 23,4, 2H), 1,91 (dd, J = 10,4, 6,5, 2H), 1,68 (d, J = 14,3, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,02 (s, 6H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
88	[(2,3-dimetoxifenil)metil]({2-[4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	370,3	δ 7,13 (s, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2,1,4, 1H), 6,72 (dd, J = 7,6, 1,4, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (m, 5H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (ddd, J = 11,6, 9,1, 2,7, 2H), 2,31 (m, 5H), 2,10 (m, 3H), 1,82 (ddd, J = 13,3, 8,3, 3,7, 4H)
89	[(3-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	371,1	δ 9,68 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,74 (d, J = 27,0, 2H), 7,27 (d, J = 1,5, 1H), 6,85 (d, J = 5,1, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,84 (d, J = 12,7, 1H), 3,66 (d, J = 10,3, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,11 (d, J = 14,0, 1H), 1,87 (d, J = 10,3, 3H), 1,57 (m, 5H), 1,06 (m 1H), 0,78 (d, J = 12,8, 1H).
90	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[2-(tiofen-2-il)etil]amina	371,1	δ 8,80-8,66 (m, 1H), 8,45 - 8,25 (m, 1H), 7,84-7,63 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,5, H), 6,83 (dd, J = 3,4, 0,9, 1H), 3,83 (tt, J = 13,7, 6,9, 1H), 3,69 (dd, J = 20,1, 10,1, 1H), 3,16 (s, 4H), 3,02 (s, 1H), 2,61 - 2,22 (m, 5H), 2,20 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,50 (tdd, J = 12,3, 10,9, 5,3, 4H), 1,17 (dd, J = 7,9, 5,2, 1H), 0,76 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H).
91	[(2-metiltiofen-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	371,1	δ 8,68 (d, J = 5,4, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 2H), 7,05 (t, J = 10,0, 1H), 6,94 (d, J = 5,3, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,50 (d, J = 15,9, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (dd, J = 12,6, 7,5, 3H), 2,02 (d, J = 14,2, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,70 (dt, J = 14,5, 10,2, 1H), 1,64 - 1,38 (m, 4H), 1,25 - 1,13 (m, 1H), 0,79 (d, J = 13,2, 1H).
92	[(5-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	371,2	δ 8,71 (d, J = 4,7, 1H), 8,14 (t, J = 7,6, 1H), 7,78-7,48 (m, 2H), 6,86 (d, J = 3,4, 1H), 6,78 - 6,53 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,76 (ddd, J = 40,6,14,3, 7,2, 2H), 3,17 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,23 (m, 4H), 2,16 (dd, J = 16,4, 8,6, 1H), 1,99 (d, J = 14,2, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,35 (m, 4H), 1,24-1,05 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
93	{2-[9-(6-metilpiridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	371,2	δ 9,47 (d, J = 86,3, 2H), 8,17 (t, J = 8,0, 1H), 7,58 (d, J = 8,0, 1H), 7,52 (d, J = 7,8, 1H), 7,39 (d, J = 1,9, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 5,0, 1,0, 1H), 6,43 (s, 3H), 4,11 - 3,95 (m, 2H), 3,91 - 3,67 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (t, J = 12,6, 1H), 2,47 (t, J = 10,1, 1H), 2,43 - 2,15 (m, 3H), 2,15 - 1,99 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 12,2, 6,8, 2H), 1,70 (dt, J = 12,7, 6,2, 1H), 1,63 - 1,40 (m, 4H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 0,84 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
94	{2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]etil}(1H-pirrol-2-ilmetil)amina	371,3	δ 7,09 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 6,93 (dd, J = 11,7, 5,5, 2H), 6,71 (d, J = 2,3, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,08 (t, J = 12,1, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,48 (d, J = 14,6, 2H), 1,40 (d, J = 14,1, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,05 (m, 3H), 0,58 (s, 1H).
95	{2-[9-(6-metilpiridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	371,3	δ 9,48 (s, 1H), 8,08 (t, J = 7,9, 1H), 7,48 (d, J = 8,0, 1H), 7,42 (d, J = 7,8, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1, 0,8, 1H), 7,04 (d, J = 2,9, 1H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 5,95 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,66 (ddd, J = 18,7, 12,8, 9,1, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,18 (dd, J = 48,6, 14,1, 3H), 1,96 (d, J = 14,2, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 1H), 1,56 - 1,31 (m, 4H), 1,20 - 1,05 (m, 1H), 0,83 - 0,63 (m, 1H).
96	[(4-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	371,3	δ 9,63 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,1, 1H), 8,08 (t, J = 7,8, 1H), 7,61 (d, J = 8,1, 1H), 7,53 (dd, J = 7,0, 5,6, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,75 (dt, J = 19,0, 11,1, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,40 (brs, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,19 (d, J = 0,8, 3H), 1,95 (d, J = 14,0, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 12,1, 5,9, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
97	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(5-metilfuran-2-il)metil]amina	372	δ 7,12 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,94 (t, J = 8,6, 2H), 6,10 (d, J = 3,1, 1H), 5,79 (dd, J = 3,1, 0,9, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,72 - 3,49 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,13 - 2,08 (m, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,98 (dd, J = 13,8, 1,3, 1H), 1,89 (td, J = 12,7, 4,5, 1H), 1,80 (dd, J = 13,1, 7,1, 2H), 1,71 (dd, J = 13,2, 6,0, 1H), 1,59 (ddd, J = 14,2, 9,4, 5,4, 2H), 1,50 - 1,28 (m, 4H), 1,25 - 1,09 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
98	[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	372,1	δ 8,68 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 5,7, 1H), 6,94 (d, J = 0,9, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,14 (td, J = 11,2, 5,9, 1H), 2,73 (td, J = 11,4, 4,7, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,8, 9,3, 4,4, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
99	[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	372,1	δ 8,71 (d, J = 4,3, 1H), 8,33 (td, J = 8,0, 1,5, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,04 (td, J = 11,4, 5,4, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,30 (t, J = 15,3, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (ddd, J = 19,6, 11,5, 7,0, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 9,0, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
100	[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	372,1	δ 13,17 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,9, 1H), 8,31 (t, J = 7,4, 1H), 7,75 (t, J = 7,9, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,04 (td, J = 11,5, 5,0, 1H), 2,57 (dt, J = 10,7, 7,9, 1H), 2,34 (m, 7H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (ddd, J = 26,5, 13,3, 8,2, 2H), 1,66 (dt, J = 13,6, 8,4, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,15 (dd, J = 13,2, 6,6, 1H), 0,73 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
101	[(2-clorofenil)metil]({2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	372,2	δ 7,21 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,2, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,58 (d, J = 1,0, 2H), 2,37 (td, J = 10,9, 5,3, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,07 (ddd, J = 14,2, 9,9, 3,8, 2H), 1,74 (ddd, J = 13,2, 10,5, 5,1, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,43 (s, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).
102	[(3-clorofenil)metil]({2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	372,2	δ 9,27 (d, J = 168,2, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,2, 2H), 6,99 (d, J = 8,2, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,33 (d, J = 12,1, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,80 (td, J = 12,5, 4,6, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
103	[(4-clorofenil)metil]({2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	372,2	δ 8,80 (d, J = 192,6, 2H), 7,19 (t, J = 4,2, 3H), 7,02 (m, 6H), 4,06 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 12,4, 10,2, 4H), 2,62 (s, 1H), 2,24 (d, J = 13,6, 3H), 2,11 (ddd, J = 21,2, 15,6, 7,6, 3H), 1,80 (dt, J = 12,3, 6,3, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
104	6-[9-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]etil}-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-3-ol	373	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,18 (t, J = 1,7, 1H), 8,11 (brs, 1H), 7,49 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,34 (d, J = 1,7, 2H), 7,18 (d, J = 2,7, 1H), 7,06 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,73 (brs, 1H), 2,51 (d, J = 4,3, 1H), 2,29 (t, J = 11,0, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (t, J = 8,5, 1H), 1,62 (dd, J = 14,4, 6,5, 2H), 1,48 (dt, J = 23,5, 7,0, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 12,7, 8,7, 1H).
105	6-[9-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]etil}-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-2-ol	373	δ 7,52 (d, J = 16,2, 1H), 7,29 (d, J = 1,1, 1H), 7,12 (d, J = 2,7, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 6,51 (d, J = 8,9, 1H), 6,27 (d, J = 7,2, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,85 (dd, J = 13,9, 7,6, 1H), 2,68 (dd, J = 18,4, 9,5, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,94 (d, J = 13,6, 2H), 1,59 (m, 10H), 0,90 (m, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
106	[(5-metiltiofen-2-il)metil]({2-[2,2,6,6-tetrametil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil})amina	373,2	δ 8,73 (dd, J = 5,5, 1,4, 2H), 8,24 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,87 (d, J = 8,2, 1H), 7,69 (dd, J = 7,0, 6,1, 1H), 6,83 (dd, J = 20,2, 3,4, 1H), 6,67 - 6,48 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 19,1, 11,7, 3H), 2,41 (d, J = 0,5, 3H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,89 (d, J = 14,8, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,98 (s, 6H).
107	2-(9-{2-[(tiofen-2-ilmetil)amino]etil}-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)piridin-4-ol	373,2	δ 9,46 (m, 2H), 7,95 (d, J = 6,6, 1H), 7,25 (d, J = 5,1, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (t, J = 5,8, 2H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 44,3, 14,1, 3H), 1,66 (m, 4H), 1,35 (ddd, J = 72,6, 39,8, 18,9, 6H), 0,68 (s, 1H).
108	[(4-metiltiofen-2-il)metil]({2-[2,2,6,6-tetrametil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil})amina	373,3	δ 8,75 (d, J = 4,6, 1H), 8,35 (td, J = 8,1, 1,3, 1H), 7,96 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,52 (d, J = 14,8, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 2H), 2,18 (d, J = 0,7, 3H), 1,93 (d, J = 14,9, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,98 (s, 6H).
109	dibutil({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	373,4	δ 8,78 (d, J = 4,6, 1H), 8,05 (t, J = 7,5, 1H), 7,62 (d, J = 8,0, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,06 (t, J = 10,5, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (tt, J = 13,3, 6,8, 1H), 1,43 (m, 12H), 1,15 (dd, J = 13,2, 5,7, 1H), 0,91 (dt, J = 11,8, 7,1, 6H), 0,72 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
110	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	374,2	δ 7,33 - 7,23 (m, 7H), 7,19 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 6,98 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,19 - 1,74 (m, 22H), 1,66 (ddd, J = 14,0, 9,3, 4,6, 3H), 1,48 (ddd, J = 23,7, 15,2, 8,6, 4H), 1,28 (s, 1H), 0,99-0,64 (m, 1H).
111	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	374,2	δ 9,04 (d, J = 106,1, 2H), 7,21 (dd, J=5,1, 1,1, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,64 (m, 3H), 2,63 (d, J = 7,9, 1H), 2,22 (t, J = 9,7, 1H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,97 (d, J = 13,9, 1H), 1,88 (td, J = 12,7, 4,6, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (m, 3H), 1,17 (dd, J = 14,1, 6,1, 1H), 0,70 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
112	(ciclopentilmetil)({2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]etil})amina	374,3	δ 7,15 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,96 (s, 2H), 3,64 (d, J = 13,0, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,11 (m, 3H), 1,94 (dd, J = 10,4, 5,7, 2H), 1,68 (dd, J = 12,4, 4,8, 2H), 1,53 (m, 8H), 1,31 (d, J = 19,9, 4H), 1,03 (s, 7H), 0,65 (m, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
113	{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}(tíofen-3-ilmetil)amina	376,2	δ 7,20 - 7,13 (m, 8H), 7,09 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 6,87 (dd, J = 4,9, 1,3, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,61 (d, J = 2,3, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,02 (d, J = 14,1, 3H), 1,75 (s, 11H), 1,44 (d, J = 14,2, 5H), 0,95 (dd, J = 14,5, 7,4, 1H), 0,73 (t, J = 7,5, 5H), 0,43 (t, J = 7,4, 4H).
114	{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}(tíofen-2-ilmetil)amina	376,2	δ 7,25 - 7,15 (m, 3H), 7,15 - 7,02 (m, 4H), 6,91 (t, J = 8,6, 2H), 3,82 - 3,36 (m, 4H), 2,51 (td, J = 12,2, 4,7, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 3H), 1,83 (td, J = 12,7, 4,3, 1H), 1,64 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,28 (dq, J = 14,7, 7,4, 1H), 0,95 (dq, J = 14,7, 7,4, 1H), 0,80 - 0,64 (m, 4H), 0,43 (t, J = 7,4, 3H).
115	{2-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametiloxan-4-il]etil}(tíofen-3-ilmetil)amina	376,2	δ 7,28 (m, 4H), 7,00 (ddd, J = 6,7, 6,3, 3,2, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,28 (d, J = 14,3, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,69 (d, J = 14,4, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,02 (s, 6H).
116	{2-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametiloxan-4-il]etil}(tíofen-2-ilmetil)amina	376,2	δ 7,29 (m, 3H), 7,01 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (d, J = 14,2, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,69 (d, J = 14,4, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,03 (s, 6H).
117	bencil({2-[9-(2-metoxifenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	380,3	δ 8,86 (d, J = 149,6, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 3H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 7,4, 2,0, 2H), 6,96 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 7H), 2,55 (dd, J = 15,6, 7,9, 3H), 2,11 (d, J = 14,8, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 5H), 1,46 - 1,32 (m, 3H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,17 (d, J = 4,1, 1H), 0,74 - 0,60 (m, 1H).
118	bencil({2-[9-(6-metoxipiridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	381,3	δ 9,43 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 5,1, 1,8, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,78 (d, J = 7,3, 1H), 6,57 (d, J = 8,1, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (dd, J = 7,8, 2,7, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,32 (d, J = 13,6, 2H), 2,25 (d, J = 11,5, 1H), 2,06 (td, J = 11,9, 4,8, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,59 (m, 3H), 1,47 (m, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,70 (m, 1H).
119	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(2-metoxifenil)metil]metilamina	382,3	δ 10,17 (m, 3H), 7,41 (tdd, J = 8,3, 4,8, 1,6, 1H), 7,13 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 14,9, 5,8, 1H), 3,98 (ddd, J = 32,2, 12,9, 4,8, 1H), 3,80 (dd, J = 7,4, 2,6, 5H), 2,94 (d, J = 114,3, 1H), 2,35 (m, 9H), 2,05 (ddd, J = 17,1, 12,7, 6,5, 1H), 1,89 (dt, J = 12,8, 6,2, 1H), 1,67 (ddd, J = 22,2, 14,2, 5,0, 2H), 1,23 (d, J = 10,7, 3H), 0,69 (t, J = 9,5, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
120	{2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina	382,3	δ 8,90 (d, J = 138,8, 2H), 7,15 (tt, J = 13,7, 7,6, 4H), 6,97 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,27 (s, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,24 (d, J = 9,6, 1H), 0,78 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H)
121	{2-[(9S)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina	382,3	δ 8,73 (d, J = 138,2, 2H), 7,16 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 10,5, 6,7, 2H), 6,94 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,27 (s, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,63 (ddd, J = 14,1, 9,6, 4,6, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,9, 8,9, 1H)
122	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina	382,3	δ 8,96 (d, J = 123,7, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,25 (d, J = 14,0, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (td, J = 12,7, 4,6, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,63 (ddd, J = 14,2, 7,7, 3,4, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,7, 8,9, 1H)
123	bencil({2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5.5]undecan-4-il]etil})amina	382,3	δ 7,23 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 4,6, 2,6, 4H), 6,92 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,07 (t, J = 13,9, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,48 (d, J = 8,3, 3H), 1,40 (d, J = 14,0, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,06 (m, 4H), 0,57 (m, 1H).
124	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(1R)-1-feniletil]amina	382,3	δ 7,47 - 7,32 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,98 (t, J = 8,6, 2H), 6,28 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,19 (d, J =
			14,5, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 3H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,72 - 1,32 (m, 9H), 1,32 - 1,10 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
125	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(1S)-1-feniletil]amina	382,3	δ 7,47 - 7,32 (m, 3H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,98 (t, J = 8,6, 2H), 6,28 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,19 (d, J = 14,5, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 3H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,72 - 1,32 (m, 9H), 1,32 - 1,10 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
126	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(2-nitrofenil)metil]amina	383,3	δ 7,94 (dd, J = 8,1, 1,2, 1H), 7,53 (td, J = 7,6, 1,3, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,48 (td, J = 10,9, 5,4, 1H), 2,32 (m, 4H), 2,18 (ddd, J = 12,7, 7,8, 3,7, 2H), 1,84 (ddd, J = 13,2, 10,4, 5,1, 1H), 1,63 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
127	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(3-nitrofenil)metil]amina	383,3	δ 9,09 (d, J = 219,1, 2H), 8,12 (dd, J = 8,2, 1,6, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 15,6, 7,7, 2H), 7,03 (q, J = 8,5, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,5, 1H), 2,24 (d, J = 8,2, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69 (dd, J = 12,1, 4,5, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
128	2-[(2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]fenol	384,2	δ 8,36 (d, J = 129,4, 2H), 7,20 (dd, J = 11,0, 4,6, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 7,00 (t, J = 8,6, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,79 (t, J = 7,1, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,79 (m, 3H), 1,51 (m, 6H), 1,20 (s, 1H), 0,74 (dt, J = 13,8, 8,9, 1H)
129	{2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}[(2-metoxifenil)metil]amina	384,3	δ 8,47 (d, J = 196,5, 2H), 7,36 (td, J = 8,3, 1,7, 1H), 7,12 (dd, J = 9,5, 2,6, 2H), 7,08 (dd, J = 7,5, 1,6, 1H), 6,91 (td, J = 7,5, 0,8, 1H), 6,86 (d, J = 8,8, 3H), 5,77 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,96 (d, J = 4,6, 1H), 1,77 (d, J = 4,7, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).
130	[(5-etiltiofen-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	385,1	δ 8,73 (d, J = 4,6, 1H), 8,20 (t, J = 7,7, 2H), 7,80 - 7,55 (m, 2H), 6,88 (d, J = 3,4, 1H), 6,64 (d, J = 3,4, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,81 (dd, J = 8,4, 4,3, 1H), 3,70 (t, J = 10,0, 1H), 3,00 (d, J = 4,6, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 2H), 2,53 (t, J = 10,1, 1H), 2,45 - 2,25 (m, 3H), 2,18 (t, J = 10,0, 1H), 2,00 (d, J = 14,2, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,68 (dd, J = 9,5, 4,4, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,5, 3H), 1,20 - 1,07 (m, 1H), 0,75 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
131	[(3,5-dimetiltiofen-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	385,1	δ 9,45 (brs, 1H), 8,70 (d, J = 5,0, 1H), 8,26 (t, J = 7,7, 1H), 7,75 (d, J = 8,1, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,46 (d, J = 0,8, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,76 (ddd, J = 44,9, 13,9, 7,2, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,43 (t, J = 10,6, 1H), 2,36 (d, J = 0,7, 3H), 2,24 (dd, J = 31,9, 17,7, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 13,8, 8,8, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,15 (d, J = 7,9, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
132	{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}[(6-metilpiridin-3-il)metil]amina	385,3	δ 8,84 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2, 1H), 7,53 (d, J = 8,2, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 4,08 (d, J = 13,9, 2H), 3,63 (d, J = 10,5, 2H), 2,84 (dd, J = 12,0, 8,2, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,07 (d, J = 14,1, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 12,5, 8,6, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,48 (d, J = 14,2, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 14,0, 7,4, 1H), 0,96 (dd, J = 14,5, 7,4, 1H), 0,73 (td, J = 7,3, 3,9, 4H), 0,44 (t, J = 7,4, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
133	{2-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametiloxan-4-il]etil}[(6-metilpiridin-3-il)metil]amina	385,3	δ 8,85 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2, 1H), 7,54 (d, J = 8,3, 2H), 7,24 (dd, J = 8,9, 5,1, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,61 (m, 5H), 2,25 (d, J = 14,3, 2H), 1,91 (dd, J = 10,4, 6,2, 2H), 1,65 (d, J = 14,4, 2H), 1,19 (d, J = 8,9, 6H), 0,94 (s, 6H).
134	[(4,5-dimetiltiofen-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	385,3	δ 9,46 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,2, 1H), 8,07 (t, J = 7,3, 1H), 7,60 (d, J = 8,1, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,06 (q, J = 13,9, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,29 (m, 7H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (d, J = 14,0, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,67 (d, J = 8,2, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H).
135	[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	386,1	δ 9,59 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 5,6, 1,4, 1H), 8,35 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,80 (dd, J = 12,0, 7,0, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,83 (dt, J = 12,5, 4,4, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,05 (dt, J = 11,2, 5,6, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (ddd, J = 19,2, 11,4, 6,9, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,19 (dd, J = 12,2, 5,9, 1H), 0,76 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
136	{2-[9-(pirazin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	386,1	δ 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,88 (d, J = 12,3, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 16,8, 6,5, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 4H), 1,85 (t, J = 9,1, 1H), 1,75 - 1,49 (m, 3H), 1,49 - 1,27 (m, 4H), 0,98 (d, J = 11,4, 1H), 0,55 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
137	[(4,5-dimetilfuran-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	386,1	δ 9,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,24 (ddd, J = 11,5, 6,2, 3,3, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,89 - 3,66 (m, 4H), 2,72 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 4H), 1,85 (s, 7H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,60 - 1,36 (m, 4H), 1,33 - 1,24 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
138	{2-[9-(2-metoxifenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	386,2	δ 8,90 (d, J = 150,1, 2H), 7,19 (dd, J = 3,7, 1,4, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H), 6,94-6,76 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,80 - 3,63 (m, 5H), 2,73 - 2,45 (m, 3H), 2,30 - 2,08 (m, 2H), 1,76 - 1,48 (m, 5H), 1,39 (dt, J = 7,0, 6,3, 3H), 1,30 (d, J = 5,2, 1H), 1,18 (d, J = 4,1, 1H), 0,68 (dd, J = 8,7, 5,0, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
139	{2-[9-(2-metoxifenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	386,2	δ 9,28 (d, J = 95,5, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,71 (m, 2H), 3,80 - 3,61 (m, 7H), 2,55 (dd, J = 19,5, 5,1, 3H), 2,12 (d, J = 12,8, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,76 - 1,47 (m, 5H), 1,46 - 1,32 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 1H), 1,17 (d, J = 4,2, 1H), 0,74 - 0,60 (m, 1H).
140	[(3-metoxitiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387	δ 11,70 (brs, 1H), 9,14 (d, J = 66,6, 2H), 8,72 (d, J = 4,3, 1H), 8,19 (td, J = 8,0, 1,4, 1H), 7,70 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (dd, J = 7,0, 5,8, 1H), 7,22 (d, J = 5,5, 1H), 6,78 (d, J = 5,6, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,69 (dd, J = 11,2, 8,7, 1H), 2,99 (d, J = 4,8, 1H), 2,51 (t, J = 9,9, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,18 (td, J = 13,5, 5,4, 1H), 1,99 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,14 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
141	[(3-metoxitiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387	δ 9,03 (d, J = 80,0, 2H), 8,75 (d, J = 5,3, 1H), 8,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,26 (t, J = 4,0, 1H), 6,81 (d, J = 5,6, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,69 (dd, J = 24,9, 14,9, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,45 (dd, J = 17,7, 7,6, 1H), 2,29 (ddd, J = 17,8, 13,5, 5,8, 3H), 2,05 (d, J = 14,3, 1H), 1,87 (dt, J = 14,4, 6,7, 2H), 1,67 (ddd, J = 27,6, 16,0, 6,9, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
142	{2-[9-(6-metoxipiridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	387,2	δ 9,37 (s, 1H), 9,11 (s, 0H), 7,55 (dd, J = 8,2, 7,5, 1H), 7,30 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,03 (d, J = 2,6, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 6,81 (d, J = 7,3, 1H), 6,60 (d, J = 8,0, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 7,7, 2,7, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (brs, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 24,5, 13,6, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,63 (dt, J = 15,1, 7,4, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,39 (d, J = 4,5, 1H), 1,16 (m, 1H), 0,72 (dt, J = 13,4, 8,8, 1H).
143	{2-[9-(6-metoxipiridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	387,2	δ 9,40 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,28 (d, J = 3,0, 2H), 6,99 (dd, J = 4,8, 1,4, 1H), 6,80 (d, J = 7,4, 1H), 6,59 (d, J = 8,2, 1H), 3,86 (d, J = 6,4, 5H), 3,72 (dd, J = 7,7, 2,7, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 28,1, 12,5, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (brs, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,4, 8,7, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
144	{2-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}[(2-metoxifenil)metil]amina	388,2	δ 8,48 (d, J = 152,7, 2H), 7,28 (td, J = 8,3, 1,7, 1H), 7,22 (dd, J = 6,6, 4,8, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 7,5, 1,6, 1H), 6,81 (ddd, J = 19,8, 13,2, 4,6, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (m, 5H), 2,64 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,05 (ddd, J = 22,5, 14,1, 2,1, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (dd, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
145	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(5-metiltiofen-2-il)metil]amina	388,2	δ 7,28 (s, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 6,77 (d, J = 3,5, 1H), 6,59 (dd, J = 3,4, 1,1, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,85 - 3,64 (m, 2H), 2,73 (t, J = 9,7, 1H), 2,41 (d, J = 0,7, 3H), 2,37 - 1,75 (m, 18H), 1,67 (dd, J = 11,7, 7,1, 2H), 1,59 - 1,34 (m, 4H), 1,26 (s, 1H), 0,81 (dt, J = 14,0, 8,9, 1H).
146	{2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]etil}(tiofen-3-ilmetil)amina	388,2	δ 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,92 (dd, J = 10,8, 6,4, 2H), 6,87 (m, 1H), 3,67 (d, J = 35,8, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,41 (d, J = 13,9, 2H), 1,33 (m, 3H), 1,02 (m, 4H), 0,58 (m, 1H).
147	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(3-metiltiofen-2-il)metil]amina	388,2	δ 9,01 (d, J = 137,9, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 3H), 6,94 (t, J = 8,6, 2H), 6,77 - 6,63 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,83 (d, J = 19,1, 2H), 3,73 - 3,54 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,18 (d, J = 10,4, 1H), 2,12 - 1,64 (m, 9H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,27 (m, 4H), 1,27 - 1,08 (m, 1H), 0,69 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
148	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(4-metiltiofen-2-il)metil]amina	388,2	δ 9,31 (d, J = 89,1, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 6,80 - 6,65 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,04 (dd, J = 16,0, 3,3, 4H), 1,91 (ddd, J = 17,5, 16,7, 9,1, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 3H), 1,57 (ddd, J = 13,2, 9,0, 4,4, 2H), 1,50 - 1,25 (m, 4H), 1,17 (dd, J = 14,9, 5,0, 1H), 0,70 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
149	{2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]etil}(tiofen-2-ilmetil)amina	388,3	δ 7,28 (s, 3H), 7,22 (dd, J = 8,6, 4,9, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,73 (m, 11H), 1,52 (d, J = 14,1, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,13 (s, 2H), 0,69 (m, 1H).
150	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]amina	389	δ 7,22 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,02 (dd, J = 14,0, 5,4, 2H), 6,92 (d, J = 0,9, 1H), 4,25 (q, J = 14,7, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,89 (td, J = 11,8, 4,8, 1H), 2,50 (td, J = 11,7, 5,0, 1H), 2,38 (d, J = 0,8, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,91 (d, J = 13,9, 1H), 1,79 (d, J = 9,3, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (m, 5H), 1,25 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 13,3, 8,7, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
151	{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}[(5-metiltiofen-2-il)metil]amina	390,2	δ 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,94 (t, J = 8,6, 2H), 6,67 (d, J = 3,5, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (dd, J = 10,4, 8,1, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,30 (s, 4H), 2,08 (dd, J = 31,6, 14,0, 4H), 1,88 (d, J = 4,6, 1H), 1,79 - 1,34 (m, 19H), 1,29 (dd, J = 14,0, 7,4, 2H), 0,96 (dd, J = 14,5, 7,3, 1H), 0,74 (t, J = 7,5, 5H), 0,44 (t, J = 7,4, 4H).
152	[(5-clorotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	391	δ 8,75 (d, J = 4,8, 1H), 8,24 (t, J = 7,7, 1H), 7,86 - 7,58 (m, 2H), 6,44 (d, J = 3,3, 1H), 6,28 (d, J = 3,3, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,72 (t, J = 10,1, 1H), 3,01 (dd, J = 11,1, 6,0, 1H), 2,56 (t, J = 9,9, 1H), 2,49 - 2,11 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,88 (ddd, J = 18,8, 11,0, 6,5, 2H), 1,78 - 1,31 (m, 5H), 1,31 - 1,07 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H)
153	dibutil({2-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6,6-tetrametiloxan-4-il]etil})amina	392,4	δ 7,37 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 16,3, 9,4, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (d, J = 14,3, 2H), 2,09 (s, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (d, J = 14,3, 2H), 1,33 (m, 10H), 1,05 (d, J = 8,6, 6H), 0,91 (t, J = 7,2, 6H).
154	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(2-fenilpropan-2-il)amina	396,3	δ 7,37 (s, 5H), 7,28 (s, 0H), 7,17 - 6,99 (m, 3H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 3,81 - 3,57 (m, 2H), 2,45 (d, J = 9,0, 1H), 2,04 - 1,72 (m, 7H), 1,66 (t, J = 10,7, 6H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 4H), 1,23 (s, 1H), 0,78 (d, J = 13,8, 1H).
155	{4H,5H,6H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilmetil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	397,1	δ 9,57 (brs, 1H), 8,62 (d, J = 3,9, 1H), 8,02 (t, J = 7,1, 1H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,48 (dd, J = 6,9, 5,5, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,30 (brs, 1H), 4,06 (q, J = 14,1, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,2, 2H), 2,65 (t, J = 7,2, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 33,3, 21,0, 10,4, 5H), 2,16 (dd, J = 9,9, 5,6, 1H), 1,94 (d, J = 13,9, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,66 (d, J = 8,0, 1H), 1,46 (ddd, J = 16,6, 12,7, 5,7, 4H), 1,14 (m, 1H), 0,72 (dt, J = 13,4, 9,0, 1H).
156	{2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5.5]undecan-4-il]etil}[(6-metilpiridin-3-il)metil]amina	397,3	δ 8,22 (d, J = 8,0, 1H), 7,49 (t, J = 16,4, 1H), 7,17 (m, 8H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,66 (s, 4H), 2,84 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,20 (d, J = 13,2, 1H), 2,10 (d, J = 14,1, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,45 (d, J = 14,0, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,10 (m, 3H), 0,62 (d, J = 11,1, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
157	[(2,3-dimetoxifenil)metil]({2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	398,3	δ 7,05 (dd, J = 19,6, 8,3, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 8,2, 1,4, 1H), 6,62 (dd, J = 7,6, 1,4, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (m, 5H), 3,55 (d, J = 2,3, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,06 (ddd, J = 13,8, 8,6, 4,1, 2H), 1,73 (dd, J = 6,6, 4,3, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).
158	[(2,4-dimetoxifenil)metil]({2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil})amina	398,3	δ 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 33,5, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,02 (q, J = 8,4, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 6,6, 2,2, 2H), 3,77 (d, J = 10,4, 2H), 3,69 (m, 8H), 2,67 (s, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (d, J = 4,5, 1H), 1,67 (d, J = 4,4, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
159	{2-[9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(4-metoxifenil)metil]amina	398,3	δ 9,06 (d, J = 131,9, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,7, 2H), 7,00 (t, J = 8,6, 2H), 6,79 (d, J = 8,7, 2H), 3,69 (m, 7H), 2,62 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,81 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,24 (d, J = 9,5, 1H), 0,77 (dt, J = 13,4, 8,8, 1H)
160	[(5-propiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	399,1	δ 9,43 (s, 2H), 8,72 (d, J = 4,6, 1H), 8,21 (t, J = 7,3, 1H), 7,72 (d, J = 8,1, 2H), 6,88 (d, J = 3,5, 1H), 6,63 (d, J = 3,5, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,87 - 3,65 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,71 (t, J = 7,5, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 - 2,11 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,84 (dd, J = 16,6, 7,3, 2H), 1,64 (dd, J = 15,0, 7,4, 7H), 1,22 - 1,10 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,3, 3H), 0,83 - 0,72 (m, 1H).
161	1-{5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]tiofen-2-il}etan-1-ol	401,1	δ 9,38 (s, 2H), 8,76 (d, J = 4,6, 1H), 8,29 (t, J = 7,9, 1H), 7,84-7,69 (m, 2H), 6,92-6,74 (m, 4H), 5,02 (d, J = 6,4, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,87 - 3,60 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,34 (t, J = 15,7, 3H), 2,20 (t, J = 12,6, 1H), 2,03 (dd, J = 14,2, 4,7, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,43 (m, 7H), 1,15 (s, 1H), 0,77 (s, 1H).
162	6-[9-(2-[(4,5-dimetiltiofen-2-il)metil]amino)etil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-3-ol	401,1	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 1,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,3, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (d, J = 13,9, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,83 (t, J = 9,2, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,48 (ddd, J = 16,6, 12,3, 7,6, 4H), 1,13 (dd, J = 11,7, 5,4, 1H), 0,72 (dt, J = 13,7, 9,0, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
163	6-[9-(2-[[4,5-dimetiltiofen-2-il]metil]amino)etil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-2-ol	401,1	δ 7,49 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,9, 1H), 6,25 (d, J = 7,0, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 16,5, 11,3, 1H), 2,61 (dd, J = 17,0, 5,8, 1H), 2,27 (d, J = 21,1, 5H), 1,99 (m, 6H), 1,65 (m, 10H), 0,98 (dd, J = 18,1, 5,5, 1H).
164	2-[9-(2-[[4,5-dimetiltiofen-2-il]metil]amino)etil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-4-ol	401,2	δ 9,21 (d, J = 64,7, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,27 (d, J = 12,2, 1H), 2,16 (s, 4H), 2,03 (d, J = 13,5, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,83 (d, J = 13,9, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,37 (m, 5H), 0,75 (s, 1H).
165	[(5-nitrotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	402	δ 8,59 (d, J = 4,0, 1H), 8,15 (t, J = 7,0, 1H), 7,79 (d, J = 4,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,16 (d, J = 4,2, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,04 (d, J = 6,0, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (d, J = 9,8, 1H), 2,29 (m, 3H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,83 (d, J = 5,4, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,75 (d, J = 13,2, 1H).
166	[(3,5-dimetiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	402,1	δ 7,19 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 7,01 (dd, J = 13,7, 5,0, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,72 (dd, J = 14,6, 8,9, 1H), 2,31 (dd, J = 31,1, 10,4, 4H), 2,15 (d, J = 13,8, 1H), 2,05 (d, J = 14,0, 1H), 1,98 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (d, J = 9,7, 1H), 1,67 (ddd, J = 15,6, 10,3, 5,4, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,1, 1H), 0,79 (dt, J = 13,7, 8,9, 1H).
167	[(5-etiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	402,1	δ 7,21 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 6,79 (d, J = 3,5, 1H), 6,62 (d, J = 3,5, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 3H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,16 (d, J = 14,3, 1H), 2,06 (s, 1H), 2,00 (td, J = 12,8, 4,9, 1H), 1,91 (d, J = 13,9, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,50 (d, J = 3,7, 4H), 1,25 (t, J = 7,5, 4H), 0,81 (dt, J = 13,4, 8,7, 1H).
168	{2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5.5]undecan-4-il]etil}[(5-metiltiofen-2-il)metil]amina	402,3	δ 7,12 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,66 (d, J = 3,4, 1H), 6,49 (d, J = 2,5, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,43 (d, J = 14,0, 2H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (s, 4H), 0,59 (m, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
169	[(4,5-dimetiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	402,3	δ 8,92 (d, J = 108,6, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 4H), 2,06 (d, J = 14,0, 1H), 1,98 (d, J = 13,9, 1H), 1,93-1,84 (m, 4H), 1,84 -1,65 (m, 3H), 1,58 (ddd, J = 17,0, 8,4, 3,8, 2H), 1,51 - 1,27 (m, 4H), 1,17 (dd, J = 13,9, 6,2, 1H), 0,71 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
170	{[5-(metilsulfanil)tiofen-2-il]metil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	403	δ 9,54 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,5, 1H), 8,26 (t, J = 7,2, 2H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 21,5, 3,6, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (d, J = 40,3, 2H), 3,02 (td, J = 11,4, 5,3, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,31 (t, J = 13,3, 3H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,36 (m, 4H), 1,25 - 1,12 (m, 1H), 0,79 (s, 1H).
171	6-[9-(2-[[[(3-metoxitiofen-2-il)metil]amino]etil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-3-ol	403	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,15 (d, J = 1,5, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,6, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,97 (d, J = 5,6, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 7,8, 2,9, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,80 (d, J = 13,5, 2H), 1,70 (d, J = 9,8, 1H), 1,61 (dd, J = 13,8, 7,1, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,12 (m, 1H), 0,71 (d, J = 13,5, 1H).
172	6-[9-(2-[[[(3-metoxitiofen-2-il)metil]amino]etil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-2-ol	403	δ 9,47 (brs, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 7,2, 1H), 7,23 (d, J = 5,6, 1H), 6,80 (d, J = 5,5, 1H), 6,52 (d, J = 8,9, 1H), 6,27 (d, J = 7,1, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 6,8, 3,4, 2H), 2,83 (dd, J = 11,9, 5,7, 1H), 2,60 (t, J = 10,0, 1H), 2,27 (t, J = 15,0, 2H), 2,00 (t, J = 12,3, 2H), 1,65 (m, 10H), 0,97 (d, J = 13,4, 1H).
173	2-[(9R)-9-(2-[[[(3-metoxitiofen-2-il)metil]amino]etil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]-1-oxidopiridin-1-ilo	403,2	δ 9,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,3, 1H), 7,60 (t, J = 7,7, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, J = 5,5, 1H), 6,81 (d, J = 5,5, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 3,05 (d, J = 13,4, 2H), 2,85 (d, J = 9,1, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,27 (d, J = 14,3, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,99 (t, J = 11,3, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (ddd, J = 18,0, 10,0, 5,8, 1H), 1,51 (m, 4H), 1,22 (dd, J = 12,3, 6,0, 1H), 0,90 (dt, J = 13,0, 8,7, 1H).
174	2-[9-(2-[[[(3-metoxitiofen-2-il)metil]amino]etil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]piridin-4-ol	403,2	δ 9,17 (d, J = 50,2, 2H), 8,00 (d, J = 6,5, 1H), 7,16 (d, J = 5,6, 3H), 6,72 (d, J = 5,6, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 5H), 2,82 (s, 1H), 2,34 (d, J = 39,9, 2H), 2,11 (dd, J = 51,0, 13,1, 3H), 1,84 (d, J = 13,9, 1H), 1,43 (m, 9H), 0,75 (s, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
175	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{(3-metoxitiofen-2-il)metil}amina	404	δ 7,24 (s, 3H), 7,03 (dd, J = 11,7, 5,6, 2H), 6,80 (d, J = 5,5, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,81 (m, 5H), 2,78 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,51 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,80 (m, 1H).
176	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}{[3-(trifluorometil)fenil]metil}amina	406,3	δ 9,43 (d, J = 141,7, 2H), 7,47 (d, J = 7,2, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (q, J = 8,3, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,54 (d, J = 8,4, 1H), 2,20 (d, J = 7,1, 3H), 2,06 (m, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,60 (td, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).
177	(1-benzotiofen-2-ilmetil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	407,1	δ 8,51 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,02 (d, J = 1,4, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 3H), 7,43 (d, J = 1,0, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (td, J = 11,5, 5,7, 1H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,16 (d, J = 13,6, 3H), 1,89 (d, J = 14,2, 1H), 1,73 (ddd, J = 19,7, 11,9, 7,2, 2H), 1,55 (dt, J = 15,0, 5,7, 1H), 1,48 - 1,22 (m, 4H), 1,06 (s, 1H), 0,66 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
178	(1-benzotiofen-3-ilmetil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	407,1	δ 11,71 (s, 2H), 9,34 (d, J = 85,8, 1H), 8,48 (d, J = 5,0, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 6,2, 2,8, 1H), 7,58 (ddd, J = 22,1, 9,6, 4,3, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,51 - 2,23 (m, 2H), 2,13 (t, J = 14,3, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,37 (dd, J = 39,4, 7,2, 4H), 1,06 (d, J = 13,0, 1H), 0,64 (dt, J = 13,1, 9,0, 1H).
179	[(5-clorotiofen-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	408,2	δ 7,11 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,94 (dd, J = 15,9, 7,2, 2H), 6,75 - 6,56 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,71 - 3,52 (m, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,84 (dddd, J = 31,4, 25,9, 23,7, 13,1, 12H), 1,58 (td, J = 9,4, 4,6, 2H), 1,39 (ddd, J = 23,7, 14,8, 9,2, 5H), 1,17 (s, 2H), 0,69 (dd, J = 8,7, 5,1, 1H).
180	2-[(2-{2,2-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]oxan-4-il}etil)amino]metil}fenol	408,3	δ 8,34 (d, J = 45,4, 2H), 7,50 (d, J = 8,3, 2H), 7,24 (d, J = 8,2, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (d, J = 12,3, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,09 (dd, J = 26,1, 13,9, 3H), 1,87 (t, J = 10,4, 1H), 1,71 (t, J = 10,4, 1H), 1,58 (d, J = 14,0, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,53 (s, 3H).
181	[(5-clorotiofen-2-il)metil]{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}amina	410,1	δ 7,12 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 6,69 (q, J = 3,8, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,63 (dd, J = 12,2, 7,1, 2H), 2,63 (dd, J = 12,2, 7,5, 1H), 2,29 - 1,77 (m, 8H), 1,67 (td, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,44 (dd, J = 24,5, 10,8, 3H), 1,31 (d, J = 7,5, 1H), 0,95 (s, 1H), 0,74 (t, J = 7,5, 4H), 0,44 (t, J = 7,4, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	¹ H NMR
182	{[5-(2-metilpropil)tiofen-2-il]metil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	413,1	δ 9,56 (brs, 1H), 8,66 (d, J = 4,7, 1H), 8,09 (t, J = 7,5, 1H), 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,55 (m, 1H), 6,87 (d, J = 3,4, 1H), 6,59 (d, J = 3,4, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,96 (d, J = 4,8, 1H), 2,57 (d, J = 7,0, 2H), 2,50 (t, J = 9,6, 1H), 2,31 (m, 3H), 2,14 (td, J = 13,5, 5,4, 1H), 1,96 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,14 (d, J = 13,0, 1H), 0,89 (d, J = 6,6, 6H), 0,73 (dt, J = 13,6, 9,0, 1H).
183	[(5-butiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	413,1	δ 10,87 (brs, 1H), 9,42 (brs, 1H), 8,70 (d, J = 4,8, 1H), 8,17 (t, J = 7,7, 1H), 7,68 (d, J = 8,1, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,85 (d, J = 3,5, 1H), 6,60 (d, J = 3,4, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (t, J = 10,0, 1H), 2,97 (d, J = 4,3, 1H), 2,70 (t, J = 7,6, 2H), 2,50 (t, J = 9,9, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,16 (td, J = 13,1, 5,0, 1H), 1,98 (t, J = 9,4, 1H), 1,80 (t, J = 9,6, 2H), 1,54 (m, 7H), 1,33 (dq, J = 14,5, 7,3, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,3, 3H), 0,73 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
184	{4H,5H,6H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilmetil}({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	414	δ 7,20 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 13,5, 4,7, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (m, 3H), 2,78 (t, J = 7,2, 3H), 2,61 (t, J = 7,2, 2H), 2,34 (dt, J = 14,5, 7,3, 3H), 2,15 (d, J = 14,1, 1H), 2,06 (d, J = 13,9, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,67 (ddd, J = 18,6, 11,9, 7,0, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,4, 8,7, 1H).
185	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({2H,3H-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilmetil})amina	415	δ 9,37 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 5,3, 1,3, 1H), 8,12 (td, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,65 (d, J = 8,2, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 5,7, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,16 (dt, J = 8,2, 6,0, 4H), 4,05 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,06 (dd, J = 17,1, 11,1, 1H), 2,61 (t, J = 8,9, 1H), 2,29 (m, 4H), 1,99 (t, J = 8,8, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,6, 9,4, 4,3, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,48 (ddd, J = 14,5, 12,7, 6,9, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
186	{2-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil}[(2-metanosulfonilfenil)metil]amina	416,3	δ 8,66 (d, J = 167,7, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,05 (s, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,47 (d, J = 4,8, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,09 (dd, J = 13,9, 2,1, 1H), 1,94 (d, J = 4,6, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
187	[(4-bromofuran-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	419	δ 9,52 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,78 (d, J = 48,0, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,63 - 2,41 (m, 2H), 2,33 (dd, J = 28,3, 13,9, 3H), 2,09 (d, J = 14,2, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 1H), 1,53 (ddd, J = 12,9, 10,9, 4,5, 4H), 1,19 (s, 1H), 0,79 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
188	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[5-(metilsulfanil)tiofen-2-il]metil})amina	420	δ 7,22 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,05 (t, J = 8,6, 2H), 6,85 (dd, J = 10,8, 3,7, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,75 (d, J = 4,6, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,17 (d, J = 14,4, 1H), 2,09 (d, J = 13,8, 1H), 1,99 (dt, J = 12,3, 6,4, 1H), 1,91 (d, J = 13,9, 2H), 1,80 (d, J = 10,5, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,49 (dt, J = 18,7, 11,7, 4H), 1,26 (s, 1H), 0,89 - 0,75 (m, 1H).
189	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	420,3	δ 8,83 - 8,56 (m, 2H), 8,35 (t, J = 7,6, 1H), 7,96 (dd, J = 19,3, 8,7, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (t, J = 9,2, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,84 (dd, J = 8,5, 4,4, 1H), 3,71 (t, J = 10,0, 1H), 3,07 (dd, J = 11,7, 6,8, 1H), 2,55 (dt, J = 25,6, 11,9, 2H), 2,43 - 2,21 (m, 3H), 2,10 (d, J = 14,2, 1H), 1,90 (ddd, J = 26,1, 14,9, 6,7, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,60 - 1,34 (m, 4H), 1,33 - 1,09 (m, 1H), 0,76 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
190	[(5-bromofuran-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	421	δ 8,75 (d, J = 4,8, 1H), 8,24 (t, J = 7,7, 1H), 7,86-7,58 (m, 2H), 6,44 (d, J = 3,3, 1H), 6,28 (d, J = 3,3, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,72 (t, J = 10,1, 1H), 3,01 (dd, J = 11,1, 6,0, 1H), 2,56 (t, J = 9,9, 1H), 2,49 - 2,11 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,88 (ddd, J = 18,8, 11,0, 6,5, 2H), 1,78 - 1,31 (m, 5H), 1,31-1,07 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H)
191	(2-{2,2-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]oxan-4-il]etil})[(2-metoxifenil)metil]amina	422,3	δ 8,49 (d, J = 118,7, 2H), 7,50 (d, J = 8,3, 2H), 7,25 (dd, J = 10,3, 4,6, 3H), 6,96 (dd, J = 7,5, 1,5, 1H), 6,79 (ddd, J = 22,1, 14,4, 4,4, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,84 (d, J = 9,2, 2H), 3,68 (m, 5H), 2,64 (s, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (dd, J = 12,7, 4,5, 1H), 1,58 (ddd, J = 14,0, 10,8, 10,1, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).
192	{2-[2,2,6,6-tetrametil-4-(piridin-2-il)oxan-4-il]etil}({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	422,3	δ 8,79 - 8,63 (m, 2H), 8,31 (t, J = 7,9, 1H), 8,05 - 7,90 (m, 2H), 7,87 - 7,61 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,82 (dd, J = 10,0, 6,6, 2H), 2,54 (d, J = 14,7, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 1,95 (d, J = 14,8, 2H), 1,32 (s, 5H), 0,98 (s, 5H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
193	{{[5-(furan-2-il)tiofen-2-il]metil}}(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil))amina	423,1	δ 9,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,7, 1H), 8,05 (t, J = 7,4, 1H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,46 (dd, J = 12,2, 6,3, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 19,9, 3,7, 2H), 6,46 - 6,30 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 - 3,54 (m, 2H), 3,00 - 2,81 (m, 1H), 2,46 (t, J = 9,7, 1H), 2,30 (t, J = 10,6, 1H), 2,13 (ddd, J = 17,3, 16,1, 9,3, 3H), 1,89 (d, J = 14,2, 1H), 1,72 (ddd, J = 13,9, 9,5, 4,3, 2H), 1,54 (dd, J = 21,6, 14,5, 1H), 1,48 - 1,23 (m, 4H), 1,06 (d, J = 13,2, 1H), 0,65 (dt, J = 13,3, 8,9, 1H).
194	[(5-clorotiofen-2-il)metil]({2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5,5]undecan-4-il]etil))amina	423,2	δ 7,13 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 6,95 (dd, J = 15,5, 6,8, 2H), 6,69 (q, J = 3,9, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,62 (d, J = 13,8, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 22,2, 13,8, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,30 (m, 4H), 1,05 (d, J = 11,4, 4H), 0,63 (m, 1H).
195	(1-benzotiofen-2-ilmetil)({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil))amina	424	δ 9,53 (d, J = 105,8, 2H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,8, 5,2, 3H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,19 - 2,16 (m, 0H), 2,15 - 1,71 (m, 6H), 1,71 - 1,29 (m, 6H), 1,22 (s, 1H), 0,77 (dt, J = 13,5, 9,0, 1H).
196	(1-benzotiofen-3-ilmetil)({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil))amina	424	δ 8,67 (d, J = 139,8, 2H), 7,76 - 7,61 (m, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 8,8, 5,1, 2H), 6,84 (t, J = 8,6, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,07 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,24 (m, 4H), 1,19 - 1,07 (m, 1H), 0,67 (dt, J = 13,8, 8,9, 1H).
197	[(5-fluoro-1-benzotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil))amina	425	δ 8,47 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,42 (d, J = 9,2, 1H), 7,30 (dd, J = 10,5, 9,5, 3H), 7,13 (s, 2H), 4,21 (d, J = 13,3, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,16 - 2,91 (m, 1H), 2,82 - 2,52 (m, 1H), 2,27 (d, J = 14,8, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,85 (d, J = 13,6, 1H), 1,65 (s, 4H), 1,43 (d, J = 38,4, 3H), 1,18 - 1,02 (m, 1H), 0,75 - 0,60 (m, 1H).
198	[(5-ciclopentiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil))amina	425,1	δ 12,19 - 12,13 (m, 0H), 8,69 (d, J = 4,7, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 - 7,59 (m, 2H), 6,90 (d, J = 3,5, 1H), 6,67 (d, J = 2,9, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (d, J = 12,7, 2H), 3,73 (d, J = 9,7, 1H), 3,17 (t, J = 8,3, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,31 (d, J = 14,1, 4H), 2,05 (dd, J = 33,0, 10,0, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,68 (dt, J = 12,1, 9,1, 3H), 1,51 (ddd, J = 13,4, 10,8, 5,9, 6H), 1,18 (s, 1H), 0,79 (s, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
199	[(4-fenilfenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	427,3	δ 8,59 (d, J = 4,9, 1H), 8,18 (t, J = 7,4, 1H), 7,75 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,70 (dt, J = 12,3, 4,2, 1H), 3,57 (t, J = 9,7, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,40 (dd, J = 26,0, 12,7, 2H), 2,30-2,04 (m, 3H), 2,04-1,84 (m, 1H), 1,76 (ddd, J = 27,2, 15,3, 6,8, 2H), 1,65 - 1,21 (m, 5H), 1,07 (dd, J = 14,4, 5,6, 1H), 0,67 (dt, J = 13,0, 9,0, 1H).
200	[(3-fenilfenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	427,3	δ 8,44 (d, J = 4,1, 1H), 7,96 (t, J = 7,1, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 5H), 7,42 - 7,26 (m, 3H), 7,19 (s, 3H), 3,94 (s, 1H), 3,82 - 3,45 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,31 (d, J = 10,6, 1H), 2,15 (d, J = 13,2, 3H), 1,86 (d, J = 14,1, 1H), 1,70 (t, J = 9,7, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,50-1,22 (m, 5H), 1,06 (s, 1H), 0,66 (dd, J = 13,3, 9,0, 1H).
201	bencil({2-[9-(4-bromofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	428,2	δ 9,51 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,6, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 7,3, 2,1, 2H), 7,06 (d, J = 8,7, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 22,4, 13,9, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (ddd, J = 21,1, 16,1, 8,8, 5H), 1,25 (m, 2H), 0,77 (dt, J = 13,2, 8,7, 1H).
202	2-amino-4-cloro-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino]metil]ti ofeno-3-carbonitrilo	431	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,57 (dd, J = 4,9, 1,0, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,5, 4,9, 0,9, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,87 (d, J = 13,5, 1H), 1,57 (m, 8H), 1,10 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).
203	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({2H,3H-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilmetil})amina	432	δ 7,21 (dd, J = 9,0, 5,1, 2H), 7,03 (t, J = 8,6, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,01 (brs, 1H), 2,77 (t, J = 13,7, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (d, J = 14,0, 1H), 2,02 (dt, J = 14,7, 9,5, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (d, J = 10,1, 1H), 1,68 (ddd, J = 16,9, 10,6, 5,8, 2H), 1,46 (ddd, J = 17,8, 10,0, 5,9, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
204	[(4-feniltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	433,1	δ 9,71 (s, 4H), 8,53 (d, J = 5,0, 1H), 8,09 (t, J = 7,6, 1H), 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 5H), 4,12 (s, 2H), 3,77 - 3,52 (m, 2H), 3,00 - 2,76 (m, 1H), 2,41 (dt, J = 25,0, 11,5, 2H), 2,18 (t, J = 17,1, 3H), 1,90 (d, J = 14,1, 1H), 1,73 (ddd, J = 19,6, 11,4, 6,9, 2H), 1,55 (dd, J = 10,0, 4,9, 1H), 1,48 - 1,26 (m, 4H), 1,04 (s, 1H), 0,72 - 0,56 (m, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
205	[(5-feniltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	433,1	δ 9,74 (brs, 1H), 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,7, 1H), 7,04 (d, J = 3,7, 1H), 5,23 (brs, 1H), 4,19 (mz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,02 (d, J = 6,5, 1H), 2,59 (t, J = 9,1, 1H), 2,39 (t, J = 10,1, 1H), 2,22 (dd, J = 29,2, 10,0, 3H), 1,96 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (t, J = 11,0, 2H), 1,62 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 1,44 (ddd, J = 16,8, 16,4, 7,5, 4H), 1,13 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 12,7, 8,8, 1H).
206	[(5-metanosulfoniltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	435	δ 8,67 (d, J = 5,0, 1H), 8,32 (t, J = 8,0, 1H), 7,79 (d, J = 7,9, 2H), 7,59 (d, J = 3,8, 1H), 7,22 (d, J = 3,8, 1H), 4,31 (d, J = 6,2, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,54 (t, J = 10,3, 2H), 2,31 (d, J = 13,3, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,89 (d, J = 13,8, 3H), 1,81 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,37 (m, 3H), 1,28 (s, 2H), 0,81 (d, J = 13,2, 1H).
207	[(4-bromotiofen-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	435	δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,69 - 8,58 (m, 1H), 8,14 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 3,4, 1H), 7,21 (d, J = 3,3, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,82 - 3,54 (m, 2H), 2,97 (td, J = 11,5, 5,7, 1H), 2,62 - 2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,12 (m, 4H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 18,6, 11,9, 6,5, 2H), 1,60 (dt, J = 13,5, 7,7, 1H), 1,55 - 1,30 (m, 4H), 1,10 (d, J = 4,1, 0H), 0,67 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
208	[(4-bromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	435,1	δ 8,59 (d, J = 4,0, 1H), 8,13 (t, J = 7,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,23 (d, J = 1,4, 1H), 7,04 (d, J = 1,2, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (d, J = 13,0, 3H), 1,97 (d, J = 14,0, 1H), 1,83 (d, J = 9,4, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 24,0, 15,8, 4H), 1,17 (brs, 1H), 0,77 (m, 1H).
209	[(5-bromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	435,1	δ 8,61 (d, J = 4,3, 1H), 8,14 (t, J = 7,9, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,94 (d, J = 3,8, 1H), 6,89 (d, J = 3,8, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,76 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,38 (d, J = 9,8, 1H), 2,26 (d, J = 13,9, 3H), 1,97 (d, J = 14,1, 1H), 1,82 (t, J = 9,7, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,16 (s, 1H), 0,75 (dt, J = 13,4, 9,2, 1H).
210	[(2-bromotiofen-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	436	δ 8,66 (d, J = 5,3, 1H), 8,21 (d, J = 7,2, 1H), 7,85 - 7,58 (m, 2H), 7,33 (d, J = 5,7, 1H), 7,09 (d, J = 5,7, 1H), 4,02 - 3,63 (m, 3H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,61 (t, J = 9,1, 1H), 2,43 (d, J = 11,0, 1H), 2,30 (d, J = 13,6, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,64 - 1,40 (m, 4H), 1,20 (s, 1H), 0,86 - 0,68 (m, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
211	[(5-bromofuran-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	436	δ 9,07 (d, J = 116,7, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,25 (d, J = 3,4, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76 - 3,58 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,09 (d, J = 14,0, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,66 (m, 4H), 1,66 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,28 (m, 4H), 1,28 - 1,13 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
212	(2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil){[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	437,2	δ 8,63 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,3, 1H), 7,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,9, 5,1, 3H), 7,05 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 11,3, 7,3, 2H), 2,84 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,04 (m, 10H), 2,02 - 1,75 (m, 5H), 1,74 - 1,56 (m, 3H), 1,59 - 1,33 (m, 5H), 1,33 - 1,19 (m, 1H), 0,78 (d, J = 13,6, 1H).
213	[(4-bromofuran-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	437,9	δ 7,38 (d, J = 0,6, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,2, 2H), 7,08 (d, J = 8,5, 2H), 3,75 (dd, J = 11,7, 7,1, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,30 (d, J = 4,5, 2H), 2,17 (d, J = 13,5, 1H), 2,10 (d, J = 13,9, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,94 (s, 2H), 1,79 (d, J = 9,8, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,49 (dt, J = 16,4, 10,6, 4H), 1,28 (s, 2H), 0,80 (d, J = 13,7, 1H).
214	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[5-(tiofen-2-il)tiofen-2-il]metil}amina	439	δ 8,52 (d, J = 5,3, 1H), 7,96 (t, J = 7,9, 1H), 7,50 (d, J = 8,1, 1H), 7,40 (dd, J = 16,2, 10,4, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 3,6, 1,0, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,80 - 3,49 (m, 2H), 2,90 (d, J = 11,1, 2H), 2,16 (s, 5H), 1,87 (d, J = 14,0, 1H), 1,71 (dd, J = 11,5, 7,2, 2H), 1,54 (d, J = 6,1, 1H), 1,36 (ddd, J = 16,8, 12,9, 6,1, 5H), 1,05 (s, 1H), 0,82 - 0,54 (m, 1H).
215	{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	439,3	δ 8,62 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,71 (d, J = 12,1, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,19 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,68 (M, 3H), 1,40 (d, J = 7,6, 2H), 1,04 (s, 1H), 0,83 (t, J = 7,5, 4H), 0,54 (d, J = 7,3, 3H).
216	[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	442	δ 8,61 (d, J = 4,9, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,5, 1H), 7,69 (d, J = 8,1, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,5, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 16,8, 10,9, 1H), 2,75 (t, J = 8,9, 1H), 2,47 (t, J = 9,7, 1H), 2,32 (d, J = 13,9, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 12,1, 7,1, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 23,5, 18,9, 5H), 1,18 (s, 1H), 0,77 (dt, J = 13,2, 9,0, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
217	[(5-bromo-4-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	449	δ 10,10 - 9,21 (m, 1H), 8,53 (d, J = 3,9, 1H), 7,90 (td, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,45 (d, J = 8,1, 1H), 7,38 (dd, J = 7,0, 5,4, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,74 - 3,55 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 11,4, 5,9, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 4H), 1,87 (d, J = 14,0, 1H), 1,69 (dt, J = 14,4, 6,1, 2H), 1,57 (d, J = 5,4, 1H), 1,38 (ddd, J = 26,7, 14,6, 8,4, 4H), 1,04 (s, 1H), 0,73 - 0,56 (m, 1H).
218	[(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	449	δ 8,72 (d, J = 4,9, 1H), 8,26 (d, J = 7,7, 1H), 7,74 (dd, J = 16,7, 7,1, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,74 (d, J = 9,6, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,51 (dd, J = 52,4, 11,0, 2H), 2,39 - 2,16 (m, 6H), 2,05 (d, J = 13,8, 1H), 1,87 (d, J = 9,5, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,63 - 1,41 (m, 4H), 1,24 (d, J = 30,9, 1H), 0,81 (s, 1H).
219	[(3-bromo-5-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	449	δ 8,61 (d, J = 4,9, 1H), 8,02 (d, J = 7,9, 1H), 7,69 - 7,41 (m, 2H), 6,68 (d, J = 1,0, 1H), 4,23 (q, J = 14,2, 2H), 3,90 - 3,59 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,36 - 2,13 (m, 5H), 1,96 (d, J = 13,9, 1H), 1,82 (d, J = 9,9, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 4H), 1,24 - 1,05 (m, 1H), 0,74 (d, J = 13,2, 1H).
220	[(4-bromo-3-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	449	δ 8,61 (d, J = 5,2, 1H), 8,09 (t, J = 7,7, 1H), 7,71 - 7,49 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,21 (d, J = 4,3, 2H), 4,00 - 3,59 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,31 (d, J = 14,5, 2H), 2,25 (d, J = 13,7, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (d, J = 13,9, 1H), 1,82 (dd, J = 12,0, 7,2, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,61 - 1,40 (m, 4H), 1,17 (s, 1H), 0,92 - 0,64 (m, 1H).
221	{2-[4-(4-fluorofenil)-1-oxaspiro[5.5]undecan-4-il]etil}({[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	451,2	δ 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,6, 1H), 7,57 (d, J = 8,0, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 5,2, 2H), 6,94 (t, J = 8,4, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (d, J = 18,0, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,12 (t, J = 13,9, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,31 (d, J = 18,3, 4H), 1,03 (s, 4H), 0,57 (m, 1H).
222	[(4-bromotiofen-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	451,9	δ 9,26 (d, J = 136,7, 2H), 7,39 (dd, J = 22,6, 19,3, 2H), 7,10 (dd, J = 8,8, 5,2, 2H), 6,92 (dd, J = 10,6, 6,6, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,71 - 3,53 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,97 (d, J = 13,9, 1H), 1,89 (td, J = 12,6, 4,6, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 3H), 1,57 (ddd, J = 14,0, 9,6, 4,7, 2H), 1,49 - 1,25 (m, 4H), 1,17 (d, J = 13,2, 1H), 0,69 (dt, J = 13,8, 8,8, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
223	[(4-bromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	452,1	δ 9,38 (d, J = 89,0, 2H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 6,84 (d, J = 1,3, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 12,1, 7,7, 1H), 2,18 (dd, J = 11,9, 7,8, 1H), 2,02 (dd, J = 32,5, 14,0, 2H), 1,91 - 1,63 (m, 4H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,49 - 1,25 (m, 4H), 1,16 (dd, J = 14,0, 6,1, 1H), 0,69 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
224	[(5-bromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	452,1	δ 9,31 (d, J = 92,6, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,6, 2H), 6,82 (d, J = 3,8, 1H), 6,67 (d, J = 3,8, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,70 - 3,53 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 2,62 (dd, J = 12,0, 7,6, 1H), 2,18 (dd, J = 11,8, 7,9, 1H), 2,02 (dd, J = 31,6, 14,0, 2H), 1,93 - 1,64 (m, 4H), 1,57 (ddd, J = 12,1, 8,5, 3,8, 2H), 1,52 - 1,25 (m, 4H), 1,16 (dd, J = 14,9, 5,1, 1H), 0,69 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
225	dibencil({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	458,3	δ 7,27 (m, 17H), 7,00 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,86 (t, J = 8,6, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,55 (d, J = 3,4, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,22 (m, 12H), 1,86 (dd, J = 75,2, 14,8, 7H), 1,59 (dd, J = 44,5, 9,1, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,18 (s, 1H), 1,11 (s, 1H), 0,68 (m, 1H).
226	dibencil({2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil})amina	460,3	δ 7,27 (d, J = 34,4, 7H), 7,18 (s, 4H), 6,98 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,84 (t, J = 8,6, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (d, J = 46,4, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,57 (d, J = 4,7, 2H), 2,12 (d, J = 4,0, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,73 (d, J = 4,8, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,38 (dd, J = 13,8, 7,5, 3H), 1,23 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 0,70 (dt, J = 10,8, 7,4, 4H), 0,40 (t, J = 7,4, 3H).
227	[(4-bromo-3-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	465,9	δ 7,19 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 3,94 (d, J = 16,3, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 13,8, 6,5, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,15 (d, J = 12,1, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 0,78 (m, 1H).
228	[(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	465,9	δ 9,06 (d, J = 100,4, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,21 (s, 4H), 2,07 (d, J = 14,1, 1H), 1,99 (d, J = 13,9, 1H), 1,94 - 1,64 (m, 4H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,51 - 1,26 (m, 4H), 1,17 (dd, J = 13,9, 6,3, 1H), 0,70 (dt, J = 13,7, 8,8, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
229	[(3-bromo-5-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	466	δ 7,20 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 11,1, 6,1, 2H), 6,61 (d, J = 1,1, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,61 (brs, 1H), 2,41 (d, J = 0,9, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (d, J = 14,2, 1H), 2,07 (d, J = 13,9, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,67 (ddd, J = 17,0, 10,6, 5,6, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,9, 8,9, 1H).
230	[(5-bromo-4-metiltiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	466,9	δ 7,20 (d, J = 5,2, 2H), 7,06 (d, J = 8,5, 2H), 6,85 (t, J = 3,6, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,91 (d, J = 13,8, 2H), 1,79 (d, J = 10,3, 1H), 1,69 (ddd, J = 14,1, 9,4, 4,7, 2H), 1,59 - 1,37 (m, 4H), 1,28 (s, 1H), 0,80 (dd, J = 8,8, 4,9, 1H).
231	{2-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)oxan-4-il]etil}bis(tiofen-2-ilmetil)amina	472,2	δ 7,31 (d, J = 4,9, 2H), 7,07 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,95 (d, J = 4,5, 2H), 6,89 (t, J = 8,6, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,58 (dt, J = 23,8, 6,6, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,06 (d, J = 14,0, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,51 (d, J = 14,3, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (dd, J = 14,6, 7,4, 1H), 0,74 (t, J = 7,5, 4H), 0,42 (t, J = 7,4, 3H).
232	[(4,5-dibromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	514,8	δ 8,61 (dd, J = 5,3, 1,3, 1H), 8,13 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,64 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,40 (brs, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (ddd, J = 36,9, 13,7, 7,2, 2H), 2,98 (td, J = 11,3, 6,0, 1H), 2,54 (td, J = 11,2, 4,3, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,98 (d, J = 14,0, 1H), 1,83 (dt, J = 18,5, 9,2, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,21 (d, J = 37,1, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 9,0, 1H).
233	[(3,4-dibromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	514,8	δ 8,39 (d, J = 4,0, 1H), 7,67 (t, J = 7,0, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,22 (d, J = 18,2, 2H), 3,65 (dd, J = 11,2, 7,1, 2H), 3,09 - 2,85 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,22 (dd, J = 25,9, 13,8, 2H), 2,10 - 1,83 (m, 2H), 1,87 - 1,50 (m, 4H), 1,36 (dd, J = 18,7, 10,7, 3H), 1,02 (s, 2H), 0,68 - 0,50 (m, 1H).
234	[(4,5-dibromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	531,8	δ 7,20 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,6, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,60 (brs, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,31 (td, J = 12,1, 4,7, 1H), 2,15 (d, J = 14,1, 1H), 2,08 (d, J = 13,9, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,67 (ddd, J = 15,1, 10,2, 5,0, 2H), 1,46 (ddd, J = 27,4, 14,5, 7,2, 4H), 1,24 (dd, J = 10,5, 5,6, 1H), 0,78 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
235	[(3,4-dibromotiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	531,8	δ 7,35 (s, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 14,3, 5,7, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 11,9, 7,4, 1H), 2,25 (dd, J = 11,7, 7,3, 1H), 2,08 (d, J = 14,7, 1H), 1,99 (d, J = 13,9, 1H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,29 (m, 4H), 1,16 (dd, J = 14,8, 7,3, 1H), 0,70 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
236	[(2-fluorofenil)metil] ({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	369	δ 8,82 (s, 2H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,2, 1H), 7,85 (td, J = 7,8, 1,8, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,3, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,90 (d, J = 4,5, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,08 (td, J = 12,8, 4,4, 1H), 1,54 (m, 7H), 1,02 (dd, J = 12,3, 5,8, 1H), 0,68 (dt, J = 13,3, 8,9, 1H).
237	[(2-bromofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	429	δ 8,93 (s, 2H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,2, 1H), 7,83 (td, J = 7,8, 1,9, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,1, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,43 (t, J = 12,2, 3H), 2,11 (td, J = 12,8, 4,4, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 7H), 1,01 (m, 1H), 0,67 (dt, J = 13,3, 8,9, 1H).
238	[(2-clorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	385	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,22 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,5, 5,4, 0,9, 1H), 7,42 (m, 4H), 4,20 (d, J = 14,0, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,05 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,53 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, J = 14,2, 1H), 1,79 (ddd, J = 9,3, 6,7, 3,4, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
239	[(2-metilfenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	365,1	δ 8,81 (dd, J = 5,7, 1,3, 1H), 8,43 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,98 (d, J = 4,4, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,25 (dd, J = 13,5, 5,4, 1H), 2,07 (d, J = 14,3, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 5H), 1,23 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H).
240	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[2-(trifluorometil)fenil]metil})amina	419,1	δ 8,71 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,18 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,79 (d, J = 7,8, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,62 (ddd, J = 13,7, 6,8, 1,2, 2H), 6,71 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,75 (ddd, J = 17,6, 8,8, 3,7, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,79 (dq, J = 7,2, 4,7, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (m, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
241	2-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino]metil]fenol	367	δ 8,74 (m, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,6, 5,4, 1,0, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,6, 1,6, 1H), 6,90 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (ddd, J = 12,4, 11,1, 5,4, 2H), 2,96 (d, J = 5,2, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,51 (m, 5H), 1,15 (dd, J = 4,0, 2,0, 1H), 0,78 (m, 1H).
242	[(2-metoxifenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	381,1	δ 9,66 (s, 3H), 8,80 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,31 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,42 (ddd, J = 15,9, 8,0, 1,6, 1H), 7,25 (dd, J = 7,5, 1,6, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,96 (td, J = 7,5, 1,0, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 2,97 (d, J = 4,9, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,19 (dd, J = 13,2, 5,2, 1H), 2,04 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 9,5, 4,5, 2H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 9,5, 4,5, 2H), 1,54 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,80 (m, 1H).
243	[(3-fluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	369	δ 8,77 (dd, J = 5,4, 1,5, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,82 (d, J = 8,2, 1H), 7,74 (dd, J = 7,1, 6,1, 1H), 7,43 (ddd, J = 13,8, 7,5, 1,4, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,90 (s, 3H), 4,03 (d, J = 2,0, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,98 (dt, J = 11,4, 5,6, 1H), 2,42 (ddd, J = 29,2, 13,0, 3,8, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (ddd, J = 13,9, 9,4, 4,5, 2H), 1,55 (m, 5H), 1,20 (ddd, J = 9,9, 6,9, 2,4, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
244	[(3-bromofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	431	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,79 (d, J = 8,2, 1H), 7,70 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (ddd, J = 22,8, 10,9, 4,6, 2H), 6,76 (s, 3H), 4,01 (d, J = 2,3, 2H), 3,74 (ddd, J = 12,3, 11,0, 5,4, 2H), 2,97 (d, J = 5,0, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 8,6, 7,8, 4,7, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (m, 1H).
245	[(3-clorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	385	δ 8,72 (dd, J = 5,4, 1,1, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,74 (d, J = 8,2, 1H), 7,64 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 7,37 (m, 5H), 3,99 (d, J = 2,3, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,12 (td, J = 12,9, 5,1, 1H), 1,76 (ddd, J = 14,2, 9,3, 5,1, 2H), 1,50 (m, 5H), 0,77 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
246	[(3-metilfenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	365	δ 8,81 (dd, J = 5,7, 1,3, 1H), 8,43 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 7,24 (dq, J = 19,8, 7,4, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,98 (d, J = 4,4, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,25 (dd, J = 13,5, 5,4, 1H), 2,07 (d, J = 14,3, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 5H), 1,23 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H).
247	3-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]benzoato de metilo	409,1	δ 8,78 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,33 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,2, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,7, 1H), 4,10 (d, J = 2,0, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (ddd, J = 12,2, 11,0, 5,4, 2H), 3,00 (dd, J = 11,5, 7,1, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (d, J = 14,2, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,9, 9,2, 4,3, 2H), 1,51 (dddd, J = 17,6, 10,1, 8,1, 3,0, 5H), 1,21 (s, 1H), 0,82 (dd, J = 15,6, 6,6, 1H).
248	3-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]fenol	367	δ 8,77 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,30 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 5,5, 1,0, 1H), 7,23 (t, J = 8,1, 1H), 6,85 (dt, J = 3,2, 2,1, 3H), 6,65 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 13,8, 7,3, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,15 (ddd, J = 9,9, 8,5, 4,7, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,80 (dt, J = 11,2, 4,8, 2H), 1,52 (ddd, J = 21,7, 12,8, 7,4, 5H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (d, J = 13,3, 1H).
249	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}([3-(trifluorometil)fenil]metil})amina	419,1	δ 8,66 (m, 1H), 8,07 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,08 (d, J = 3,1, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,97 (d, J = 5,0, 1H), 2,34 (dddd, J = 25,4, 19,6, 16,7, 4,4, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,49 (m, 5H), 0,76 (m, 1H).
250	N-metil-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]tiofeno-2-carboxamida	414,1	δ 8,78 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,36 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,6, 5,6, 1,0, 1H), 7,38 (d, J = 3,8, 1H), 7,14 (d, J = 3,8, 1H), 7,06 (d, J = 3,9, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,97 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,84 (d, J = 4,7, 3H), 2,34 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,80 (dd, J = 12,2, 3,0, 2H), 1,50 (m, 5H), 1,20 (m, 1H), 0,82 (s, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
251	N-etil-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]tiofeno-2-carboxamida	428,1	δ 8,78 (dd, J = 5,6, 1,2, 1H), 8,35 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,6, 5,6, 0,9, 1H), 7,40 (d, J = 3,8, 1H), 7,14 (t, J = 10,7, 2H), 6,20 (s, 4H), 4,21 (d, J = 1,2, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,19 (m, 4H), 0,80 (m, 1H).
252	N-metil-3-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]benzamid a	408,1	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,24 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,49 (ddd, J = 18,3, 10,6, 4,6, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,6, 3H), 2,47 (t, J = 10,7, 1H), 2,36 (dd, J = 12,8, 7,5, 3H), 2,16 (d, J = 4,8, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,50 (ddd, J = 18,7, 13,3, 6,9, 5H), 1,19 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,8, 1H), 0,80 (d, J = 13,3, 1H).
253	N-etil-3-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]benzamida	422,1	δ 8,70 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,89 (d, J = 1,4, 1H), 7,76 (dt, J = 7,3, 1,6, 1H), 7,71 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (ddd, J = 7,6, 5,3, 0,9, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,55 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,36 (qd, J = 7,2, 5,7, 2H), 2,96 (d, J = 7,9, 1H), 2,45 (t, J = 10,2, 1H), 2,32 (dd, J = 21,2, 8,7, 3H), 2,11 (d, J = 5,2, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,47 (m, 5H), 1,19 (m, 4H), 0,76 (d, J = 13,3, 1H).
254	[(4-metoxifenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	381,1	δ 9,09 (d, J = 86,1, 2H), 8,69 (d, J = 5,0, 1H), 8,29 (t, J = 7,7, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,6, 2H), 6,81 (d, J = 8,6, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,43 (dd, J = 23,4, 11,5, 2H), 2,27 (t, J = 16,0, 3H), 2,01 (d, J = 14,2, 1H), 1,83 (dd, J = 19,3, 9,5, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,14 (d, J = 7,0, 1H), 0,75 (m, 1H).
255	4-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]fenol	367	δ 8,76 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,2, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 10,7, 7,6, 2H), 2,94 (dd, J = 11,1, 5,9, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,80 (d, J = 3,6, 2H), 1,51 (dd, J = 9,7, 5,6, 5H), 1,19 (m, 1H), 0,81 (s, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización			
Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
256	[(2,3-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,3, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,80 (d, J = 8,2, 1H), 7,71 (ddd, J = 7,5, 5,5, 0,9, 1H), 7,34 (dtd, J = 10,0, 7,9, 1,9, 1H), 7,21 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,49 (td, J = 12,1, 4,3, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,01 (d, J = 14,1, 1H), 1,79 (ddd, J = 11,2, 9,4, 4,1, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
257	[(2,4-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387	δ 8,79 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,76 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,50 (dd, J = 14,8, 8,3, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,0, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (ddd, J = 14,2, 9,6, 4,5, 2H), 1,56 (m, 5H), 1,19 (ddd, J = 7,0, 6,2, 2,8, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
258	[(2,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387	δ 8,74 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,21 (dddd, J = 8,4, 7,0, 4,8, 1,8, 3H), 6,45 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (ddd, J = 12,2, 11,1, 5,5, 2H), 3,02 (d, J = 5,2, 1H), 2,49 (d, J = 4,3, 1H), 2,36 (dt, J = 11,8, 4,5, 3H), 2,18 (dd, J = 12,3, 5,2, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 13,9, 9,3, 4,4, 2H), 1,49 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,78 (d, J = 13,3, 1H).
259	[(2,6-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387, 1	δ 8,79 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,20 (s, 4H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,6, 5,6, 1,0, 1H), 7,50 (tt, J = 8,5, 6,6, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,05 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,52 (td, J = 12,1, 4,2, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (d, J = 14,2, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
260	[(3,4-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387, 1	δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,41 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (ddd, J = 13,3, 7,6, 7,0, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,99 (d, J = 1,7, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 12,1, 7,4, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (ddd, J = 12,6, 9,0, 4,2, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,21 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
261	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	387	δ 8,77 (d, J = 5,4, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,7, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,74 (ddd, J = 27,7, 13,8, 7,4, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,23 (dd, J = 13,3, 5,1, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,21 (dd, J = 9,4, 5,3, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
262	[(2,3-dimetoxifenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	411,1	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 5,6, 2H), 6,87 (dd, J = 6,2, 3,0, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,3, 6H), 3,73 (ddd, J = 12,5, 11,1, 5,4, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 14,2, 6,0, 3,9, 2H), 1,49 (m, 5H), 1,16 (m, 1H), 0,77 (d, J = 13,3, 1H).
263	[(3,4-dimetoxifenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	411,1	δ 8,73 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,24 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,5, 5,5, 0,8, 1H), 6,96 (d, J = 1,0, 1H), 6,88 (d, J = 1,7, 2H), 6,55 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (t, J = 7,5, 6H), 3,72 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (d, J = 14,2, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,49 (m, 5H), 1,18 (s, 1H), 0,79 (dd, J = 15,6, 6,6, 1H).
264	2-metoxi-4-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]fenol	397,1	δ 8,62 (dd, J = 5,0, 1,0, 1H), 7,94 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (d, J = 0,8, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,93 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (d, J = 13,7, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,51 (s, 5H), 1,13 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
265	[(5-fluoropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	370	δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 34,5, 26,7, 3H), 7,93 (m, 2H), 7,74 (t, J = 9,7, 1H), 4,12 (d, J = 10,8, 2H), 3,76 (dd, J = 25,7, 11,8, 2H), 3,03 (d, J = 7,9, 1H), 2,39 (m, 5H), 2,09 (t, J = 13,0, 1H), 1,85 (d, J = 9,0, 2H), 1,60 (d, J = 44,8, 5H), 1,24 (s, 1H), 0,86 (d, J 9,1, 1H).
266	[(5-bromopiridin-3-y)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	430	δ 8,64 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2, 1H), 7,95 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,4, 5,0, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,12 (t, J = 10,2, 1H), 1,88 (ddd, J = 25,8, 12,8, 8,1, 2H), 1,57 (m, 5H), 1,26 (m, 1H), 0,86 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H).
267	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	386	δ 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 17,4, 10,6, 3H), 7,93 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 29,6, 6,9, 2H), 2,99 (d, J = 11,6, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,08 (d, J = 14,3, 1H), 1,85 (d, J = 7,5, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,23 (s, 1H), 0,84 (d, J = 5,6, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
268	[(5-metoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	382,1	δ 8,81 (d, J = 5,5, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,95 (m, 3H), 4,22 (d, J = 13,4, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,75 (ddd, J = 19,2, 12,7, 9,3, 2H), 3,04 (td, J = 11,6, 4,8, 1H), 2,42 (m, 7H), 2,09 (d, J = 14,3, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,26 (d, J = 10,9, 1H), 0,85 (dt, J = 12,4, 8,7, 1H).
269	5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]piridina-3-carbonitrilo	377,1	δ 8,96 (d, J = 15,0, 1H), 8,83 (t, J = 10,5, 2H), 8,53 (dt, J = 15,9, 8,0, 2H), 8,23 (d, J = 15,0, 1H), 7,97 (ddd, J = 13,4, 11,9, 7,5, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,50 (ddd, J = 26,3, 14,4, 3,7, 2H), 2,31 (m, 3H), 2,13 (dd, J = 19,3, 11,3, 1H), 1,88 (ddd, J = 17,2, 11,0, 7,0, 2H), 1,58 (m, 5H), 1,27 (m, 1H), 0,85 (dt, J = 12,8, 8,7, 1H).
270	[(5-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	366	δ 8,71 (dd, J = 50,6, 19,3, 3H), 8,37 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 4,20 (d, J = 13,3, 2H), 3,74 (ddd, J = 11,9, 11,1, 5,6, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,44 (m, 7H), 2,25 (dd, J = 12,5, 5,0, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (tdd, J = 24,6, 15,7, 8,5, 5H), 1,22 (d, J = 9,3, 1H), 0,83 (m, 1H).
271	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	420,1	δ 8,96 (s, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,45 (td, J = 8,1, 1,6, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,77 (dtd, J = 12,7, 9,5, 5,3, 2H), 3,04 (td, J = 12,2, 5,1, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,31 (ddd, J = 21,7, 14,1, 7,0, 3H), 2,12 (d, J = 12,6, 1H), 1,87 (ddd, J = 20,7, 12,7, 7,7, 2H), 1,58 (m, 5H), 1,26 (m, 1H), 0,85 (m, 1H).
272	{[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	454,1	δ 8,70 (m, 1H), 8,60 (d, J = 2,1, 1H), 8,28 (d, J = 2,2, 1H), 8,16 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,6, 5,3, 1,0, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,18 (brs, 1H), 2,99 (td, J = 12,0, 5,1, 2H), 2,49 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,35 (dd, J = 14,1, 1,9, 3H), 2,13 (ddd, J = 14,2, 12,1, 5,2, 1H), 1,79 (dd, J = 5,6, 3,7, 2H), 1,62 (dd, J = 7,8, 2,8, 1H), 1,51 (dd, J = 7,9, 4,1, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
273	{[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	438,1	δ 8,73 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 8,22 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,78 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (dd, J = 6,9, 5,8, 1H), 4,25 (brs, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,74 (ddd, J = 12,3, 11,0, 5,5, 2H), 3,05 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,54 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,35 (dt, J = 9,7, 5,3, 3H), 2,16 (ddd, J = 9,9, 8,8, 3,8, 1H), 2,01 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H).

Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	1H NMR
274	{[6-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	438,1	δ 8,58 (d, J = 4,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,0, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,33 (dd, J = 7,4, 4,9, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 8,8, 2,9, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,47 (dd, J = 12,1, 7,4, 2H), 2,38 (t, J = 11,7, 2H), 2,18 (dd, J = 12,9, 4,8, 1H), 1,90 (d, J = 13,7, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (dt, J = 39,4, 20,7, 4H), 1,11 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 13,5, 9,1, 1H).
275	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil})amina	420,1	δ 9,29 (brs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,1, 1H), 8,80 (dd, J = 5,7, 1,2, 1H), 8,49 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,98 (d, J = 8,2, 1H), 7,91 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 7,74 (d, J = 5,1, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,81 (dt, J = 12,8, 4,6, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,13 (td, J = 12,1, 5,1, 1H), 2,60 (td, J = 12,3, 4,1, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,10 (d, J = 14,3, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,84 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
276	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	420,1	δ 8,81 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,75 (d, J = 4,4, 1H), 8,32 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 0,7, 1H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,77 (odd, J = 7,6, 5,5, 1,0, 1H), 7,59 (dd, J = 7,5, 5,0, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,13 (td, J = 12,0, 5,3, 1H), 2,66 (td, J = 12,1, 4,5, 1H), 2,49 (ddd, J = 13,7, 11,9, 4,5, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,07 (d, J = 14,0, 1H), 1,85 (ddd, J = 9,3, 7,7, 4,5, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,51 (m, 4H), 1,22 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
277	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil})amina	420,1	δ 8,80 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,75 (d, J = 5,0, 1H), 8,31 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,65 (M, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,09 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,60 (td, J = 12,1, 4,4, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
500	[(4-clorofenil)metil]({2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil})amina		
501	[(3,4-dimetoxifenil)metil][2-(2,2-dimetil-4-feniloxan-4-il)etil]amina		
502	2-[(2-[2-etil-2-metil-4-(4-metilfenil)oxan-4-il]etil]amino)metil]fenol		
503	[2-(2,2-dimetil-4-feniloxan-4-il)etil][(2-fluorofenil)metil]amina		

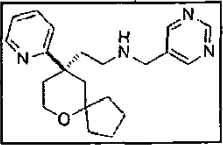
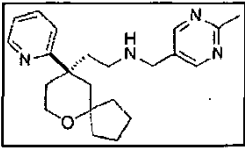
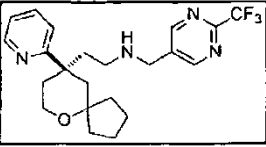
Tabla 1: Compuestos con nombre químico y datos de caracterización

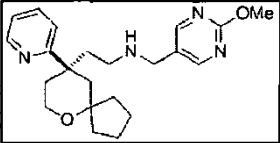
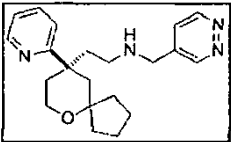
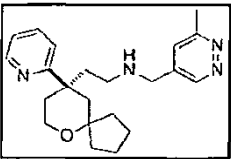
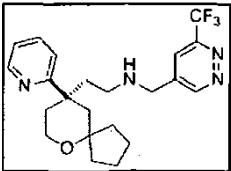
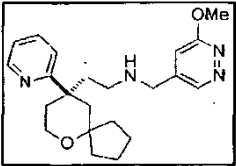
Compuesto.	Nombre	MS (m/z) [M+H] ⁺	¹ H NMR
504	4-[(2-[[4-(2-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil]amino)metil]-N,N-dimetilanilina		
505	2-[(2-[[2-etil-4-(4-fluorofenil)-2-metiloxan-4-il]etil]amino)metil]fenol		

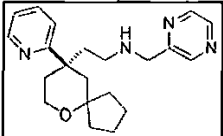
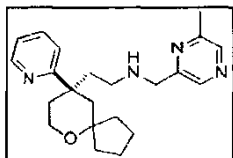
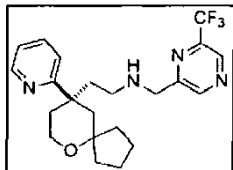
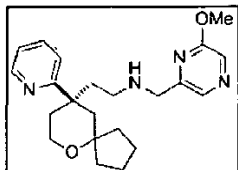
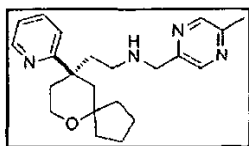
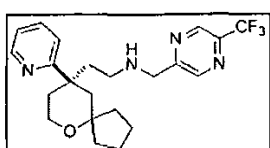
Ejemplo 13: Ligandos de receptores de opioides

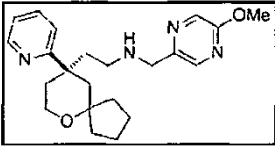
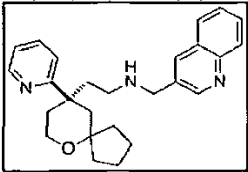
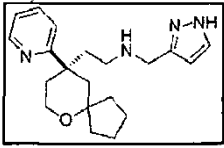
Los siguientes compuestos en la Tabla 2 también pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente a partir de materiales de partida apropiados y reactivos apropiados y se espera que tengan propiedades y efectos terapéuticos similares a los otros compuestos descritos en la presente. Además de la estructura específica mostrada, los otros isómeros o enantiómeros se incluyen con la descripción en la presente. Los compuestos que se han preparado incluyen datos de NMR, mientras que los ejemplos teóricos no incluyen datos de NMR.

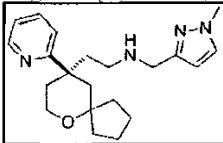
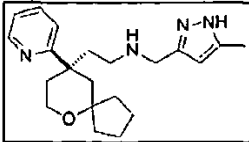
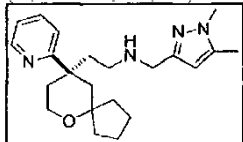
Tabla 2: Ejemplos con nombre químico y/o datos de caracterización

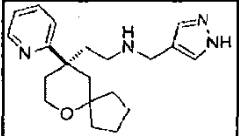
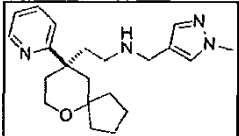
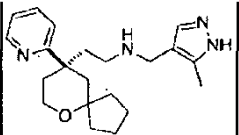
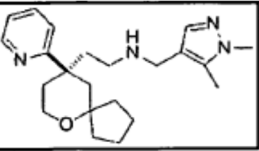
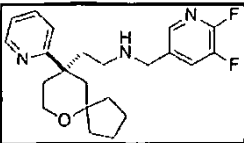
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
506.	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(pirimidin-5-ilmetil)amina	MS: 353,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,16 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,70 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,16 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,74 (d, J = 8,2, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 4,27 (brs, 1H), 4,04 (t, J = 7,7, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,01 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,50 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,12 (ddd, J = 19,0, 11,7, 5,2, 1H), 1,99 (d, J = 10,1, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
507.	[(2-metilpirimidin-5-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
508.	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({2-[(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil})amina	

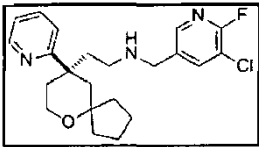
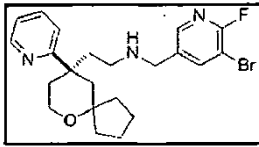
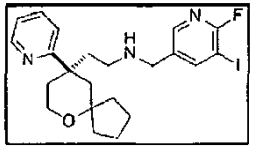
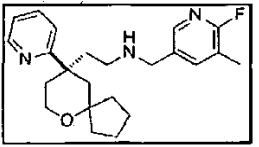
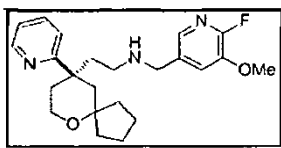
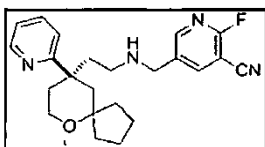
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
509.	[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 383,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,69 (dd, J = 5,2, 1,1, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,10 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,69 (d, J = 8,1, 1H), 7,56 (dd, J = 6,7, 5,3, 1H), 3,98 (s, 5H), 3,71 (m, 3H), 3,50 (brs, 1H), 2,98 (td, J = 12,0, 5,0, 1H), 2,47 (td, J = 12,0, 4,3, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (dddd, J = 14,1, 12,4, 8,4, 4,9, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
510.	(piridazin-4-ilmetil)({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
511.	[(6-metilpiridazin-4-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
512.	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[6-(trifluorometil)piridazin-4-il]metil})amina	
513.	[(6-metoxipiridazin-4-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

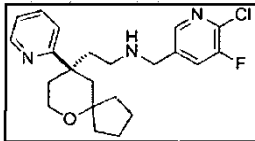
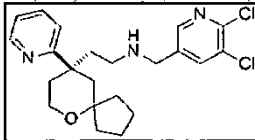
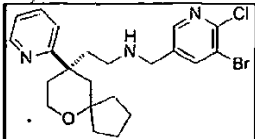
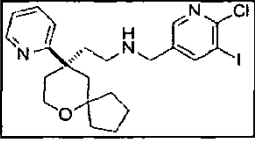
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
514.	(pirazin-2-ilmetil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 353,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,74 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,60 (d, J = 1,6, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,16 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,61 (ddd, J = 7,5, 5,3, 0,8, 1H), 7,13 (brs, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,09 (td, J = 11,8, 5,4, 1H), 2,61 (td, J = 11,9, 4,6, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,18 (ddd, J = 13,7, 11,6, 5,5, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,77 (dd, J = 9,6, 4,4, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
515.	[(6-metilpirazin-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
516.	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil}amina	
517.	[(6-metoxipirazin-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
518.	[(5-metilpirazin-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
519.	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil}amina	
520.	[(5-metoxipirazin-2-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	

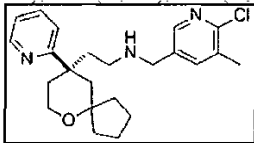
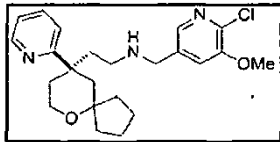
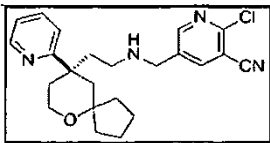
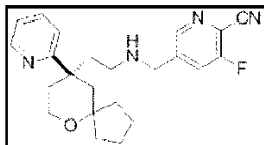
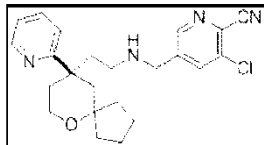
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
	etil}amina	
521.	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(quinolin-3-ilmetil)amina	MS: 402,3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9,90 (brs, 1H), 9,15 (d, $J = 1,7$, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 5,6$, $1,3$, 1H), 8,40 (td, $J = 8,0$, $1,6$, 1H), 8,30 (d, $J = 8,6$, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$, 1H), 8,08 (ddd, $J = 8,5$, $7,0$, $1,3$, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,06 (td, $J = 12,0$, $5,1$, 1H), 2,57 (td, $J = 12,2$, $4,1$, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (d, $J = 2,5$, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,64 (ddd, $J = 11,6$, $8,7$, $3,4$, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,23 (ddd, $J = 10,4$, $4,4$, $2,4$, 1H), 0,82 (dt, $J = 12,9$, $8,8$, 1H). 
522.	(1H-pirazol-3-ilmetil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 341,2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8,76 (dd, $J = 5,5$, $1,2$, 1H), 8,28 (td, $J = 8,0$, $1,7$, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,73 (ddd, $J = 7,6$, $5,5$, $0,9$, 1H), 7,61 (d, $J = 2,3$, 1H), 6,32 (d, $J = 2,3$, 1H), 5,78 (brs, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, $J = 12,0$, $5,2$, 1H), 2,47 (td, $J = 12,1$, $4,3$, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (d, $J = 14,2$, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (dt, $J = 12,9$, $8,8$, 1H). 

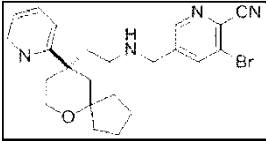
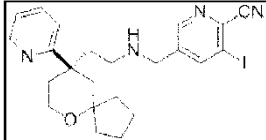
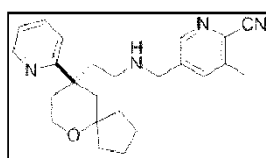
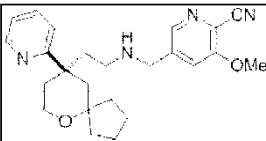
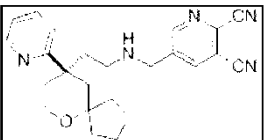
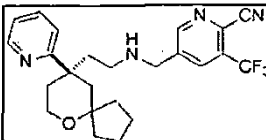
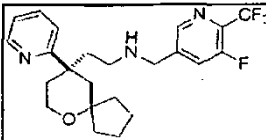
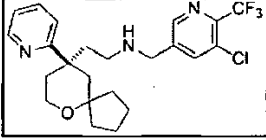
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
523.	[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 355,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,98 (brs, 1H), 8,73 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,73 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,2, 1H), 7,72 (d, J = 8,2, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,5, 5,4, 0,8, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,5, 5,4, 0,8, 1H), 7,47 (d, J = 2,2, 1H), 7,47 (d, J = 2,2, 1H), 6,25 (d, J = 2,2, 1H), 6,25 (d, J = 2,2, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,8, 5,2, 1H), 2,48 (td, J = 11,9, 4,2, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,12 (ddd, J = 13,5, 11,9, 5,4, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
524.	[(5-metil-1H-pirazol-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 355,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,78 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,34 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,79 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,95 (brs, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,97 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,44 (ddd, J = 12,1, 10,0, 4,2, 1H), 2,34 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (td, J = 13,1, 5,2, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,81 (ddd, J = 8,7, 7,4, 3,8, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,6, 10,4, 4,6, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H). 
525.	[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 369,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 12,13 (brs, 1H), 8,77 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,28 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,74 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,73 (m, 5H), 2,96 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,47 (td, J = 12,1, 4,2, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,17 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 8,4, 7,6, 3,3, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,19 (ddd, J = 10,1, 6,6, 1,8, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H). 

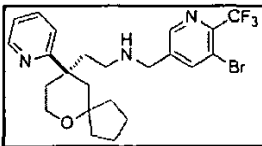
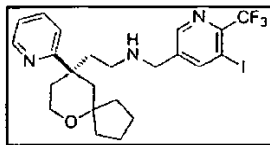
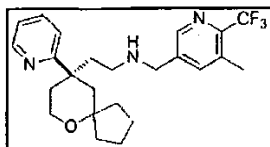
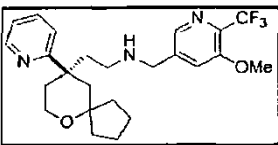
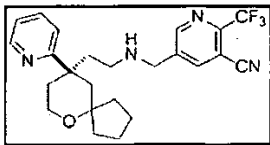
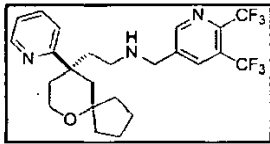
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
526.	(1H-pirazol-4-ilmetil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 341,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,73 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,7, 2H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,32 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H). 
527.	[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 355,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,78 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,32 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,77 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,71 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (d, J = 11,7, 3H), 3,73 (m, 2H), 2,90 (dt, J = 11,7, 5,8, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,14 (ddd, J = 10,8, 10,2, 5,2, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (tdd, J = 8,7, 6,8, 2,7, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
528.	[(5-metil-1H-pirazol-4-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
529.	[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
530.	[(5,6-difluoropiridin-3-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
531.	[(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]dec	

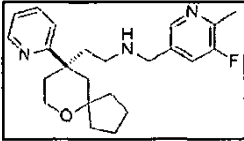
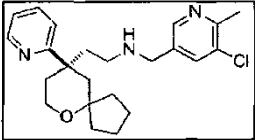
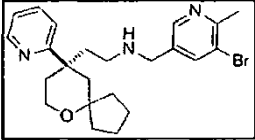
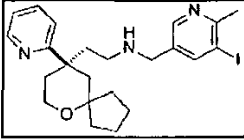
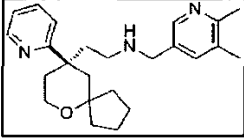
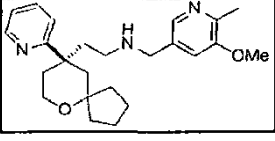
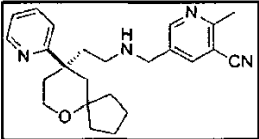
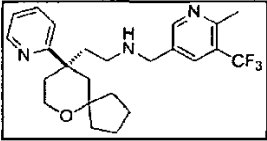
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
	an-9-il]etil})amina	
532.	[(5-bromo-6-fluoropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
533.	[(6-fluoro-5-yodopiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
534.	[(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 384,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,73 (d, J = 4,4, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,1, 2H), 7,66 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 11,6, 6,9, 1H), 2,36 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (dd, J = 13,2, 5,1, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 6H), 1,20 (dd, J = 8,7, 4,7, 1H), 0,79 (d, J = 13,3, 1H). 
535.	[(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
536.	2-fluoro-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino]metil]piridina-3-carbonitrilo	

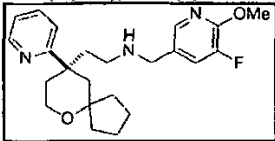
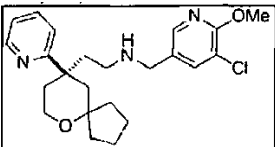
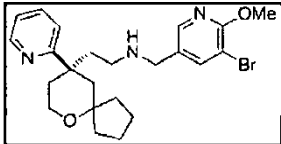
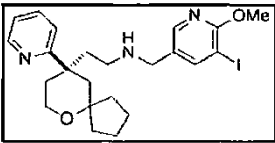
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
537.	[(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 404,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,68 (dd, J = 5,2, 1,1, 1H), 8,24 (d, J = 1,9, 1H), 8,10 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,0, 1H), 7,69 (d, J = 8,2, 1H), 7,56 (ddd, J = 7,5, 5,3, 0,9, 1H), 4,75 (brs, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,99 (td, J = 11,9, 5,2, 1H), 2,48 (td, J = 12,0, 4,5, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
538.	[(5,6-dicloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 422,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,51 (m, 1H), 8,33 (d, J = 2,1, 1H), 8,12 (d, J = 2,1, 1H), 7,76 (t, J = 7,9, 1H), 7,49 (d, J = 8,1, 1H), 7,23 (dd, J = 7,4, 4,9, 1H), 4,26 (d, J = 1,5, 2H), 3,57 (dd, J = 7,7, 3,0, 2H), 3,09 (td, J = 12,2, 4,6, 1H), 2,55 (td, J = 12,1, 4,6, 1H), 2,27 (dddd, J = 25,5, 17,3, 14,3, 3,4, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 0,98 (dd, J = 11,4, 5,0, 1H), 0,60 (dt, J = 13,4, 9,0, 1H). 
539.	[(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 466,1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,64 (d, J = 5,1, 1H), 8,36 (d, J = 2,1, 1H), 8,24 (d, J = 2,1, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,0, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,7, 1H), 2,63 (d, J = 4,5, 1H), 2,34 (m, 4H), 2,12 (d, J = 4,8, 1H), 1,85 (d, J = 13,8, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,35 (m, 6H), 1,02 (m, 1H), 0,66 (s, 
540.	[(6-cloro-5-yodopiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

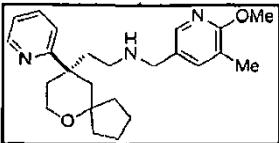
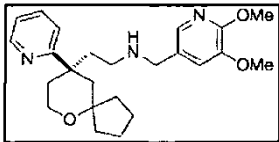
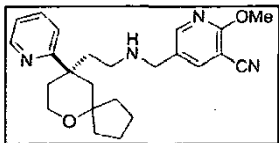
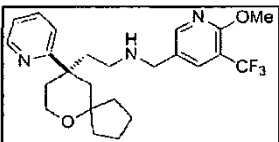
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
541.	[(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 400,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,70 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,20 (t, J = 2,4, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,74 (t, J = 5,2, 2H), 7,63 (ddd, J = 7,5, 5,3, 0,9, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,46 (td, J = 12,0, 4,2, 1H), 2,33 (m, 6H), 2,12 (ddd, J = 14,7, 10,5, 5,3, 1H), 1,99 (d, J = 6,9, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
542.	[(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 416,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,73 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,26 (td, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,93 (d, J = 1,9, 1H), 7,80 (d, J = 8,2, 1H), 7,70 (dd, J = 7,1, 5,9, 1H), 7,52 (d, J = 1,9, 1H), 5,05 (brs, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 2,98 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,40 (dddd, J = 19,5, 12,3, 9,6, 4,7, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,5, 7,2, 3,0, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
543.	2-cloro-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]piridina-3-carbonitrilo	
544.	3-fluoro-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]piridina-2-carbonitrilo	
545.	3-cloro-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]piridina-2-carbonitrilo	
546.	3-bromo-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]piridina-2-carbonitrilo	

Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
	il]piridina-2-carbonitrilo	
547.	3-yodo-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil]amino)metil]piridina-2-carbonitrilo	
548.	3-metil-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil]amino)metil]piridina-2-carbonitrilo	
549.	3-metoxi-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil]amino)metil]piridina-2-carbonitrilo	
550.	5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil]amino)metil]piridina-2,3-dicarbonitrilo	
551.	5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil]amino)metil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo	
552.	{[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
553.	{[5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	

Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
554.	{[5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 498,1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,74 (dd, J = 5,4, 1,2, 1 H), 8,64 (d, J = 1,6, 1 H), 8,32 (d, J = 1,2, 1 H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,81 (d, J = 8,2, 1H), 7,71 (dd, J = 7,1, 6,0, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,74 (m, 3H), 3,00 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,49 (td, J = 12,1, 4,2, 1H), 2,37 (ddd, J = 14,0, 11,9, 5,0, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,4, 8,7, 4,7, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,21 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H). 
555.	{[5-yodo-6-(trifluorometil)piridin-3-y]]metil}{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
556.	{[5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
557.	{[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
558.	5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino]metil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo	
559.	{[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]metil}{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
560.	[(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	

Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
		
561.	[(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
562.	[(5-bromo-6-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
563.	[(5-yodo-6-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
564.	[(5,6-dimetilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
565.	[(5-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
566.	2-metil-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino]metil]piridina-3-carbonitrilo	
567.	{[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

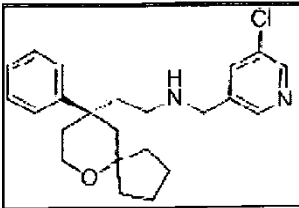
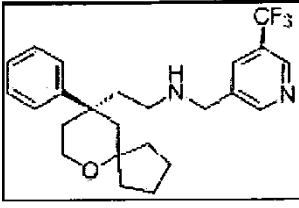
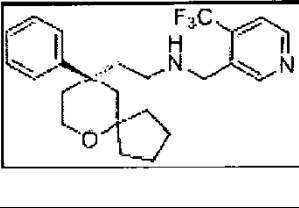
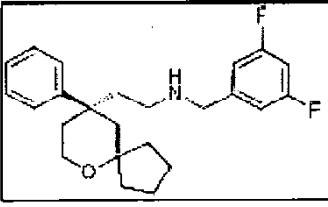
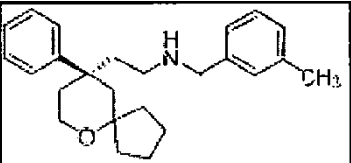
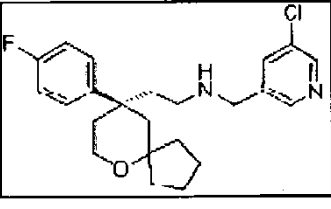
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
568.	[(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 400,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,63 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,83 (d, J = 1,9, 1H), 7,67 (d, J = 8,2, 1H), 7,57 (dd, J = 6,8, 5,7, 1H), 7,44 (dd, J = 11,1,2,0, 1H), 3,88 (d, J = 6,7, 5H), 3,62 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 11,5, 7,1, 1H), 2,26 (m, 4H), 2,05 (dd, J = 12,7, 5,0, 1H), 1,69 (ddd, J = 9,5, 8,0, 4,4, 2H), 1,69 (ddd, J = 9,5, 8,0, 4,4, 2H), 1,39 (m, 5H), 0,68 (d, J = 13,3, 1H). 
569.	[(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 416,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,65 (d, J = 5,4, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0, 1H), 7,96 (d, J = 2,1, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,63 (t, J = 6,4, 1H), 3,87 (m, 5H), 3,62 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 11,5, 7,2, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,07 (d, J = 4,9, 1H), 1,91 (d, J = 14,1, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,69 (d, J = 13,2, 1H). 
570.	[(5-bromo-6-metoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 460,2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (dd, J = 5,7, 1,3, 1H), 8,43 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,11 (d, J = 2,1, 1H), 7,98 (d, J = 2,1, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 5,63 (brs, 1H), 3,97 (m, 5H), 3,75 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,42 (dq, J = 12,2, 4,1, 2H), 2,33 (d, J = 14,1, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,06 (d, J = 14,2, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,64 (ddd, J = 19,4, 10,1, 4,4, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H). 
571.	[(5-yodo-6-metoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

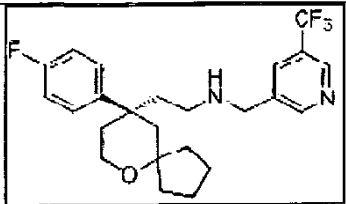
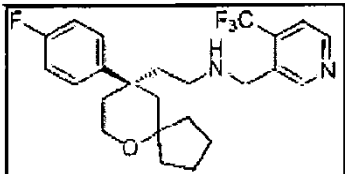
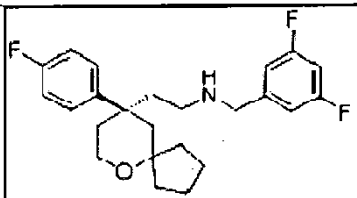
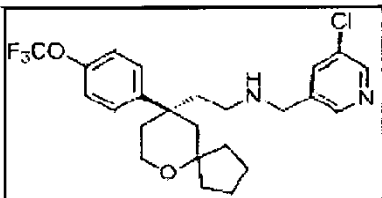
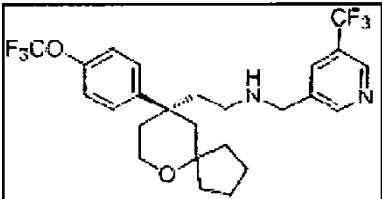
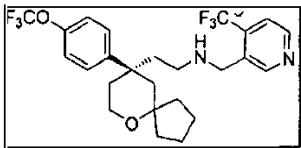
Compuesto	Nombre	Estructura y/o Espectro de NMR
572.	[(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 396,3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,38 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,96 (d, J = 2,2, 1H), 7,88 (d, J = 8,2, 1H), 7,81 (ddd, J = 7,6, 5,6, 1,0, 1H), 7,49 (d, J = 1,5, 1H), 5,36 (brs, 1H), 3,93 (m, 5H), 3,74 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 11,4, 7,7, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,21 (dd, J = 13,2, 5,4, 1H), 2,14 (m, 3H), 2,05 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,21 (ddd, J = 10,5, 6,1, 2,5, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
573.	[(5,6-dimetoxipiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
574.	2-metoxi-5-[(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil)amino)metil]piridina-3-carbonitrilo	
575.	{[6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

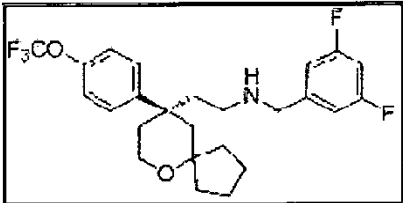
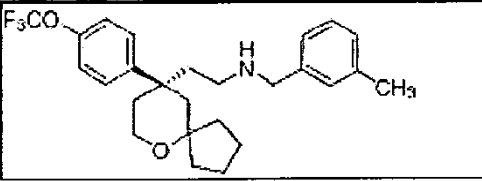
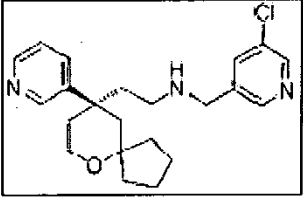
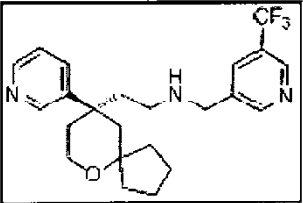
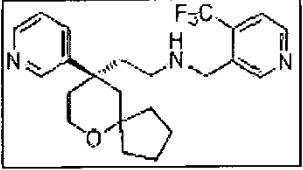
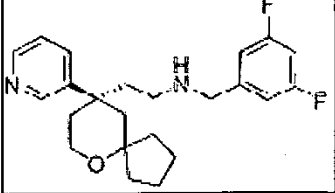
Ejemplo 14: Ligandos de receptores de opioides

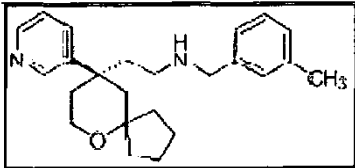
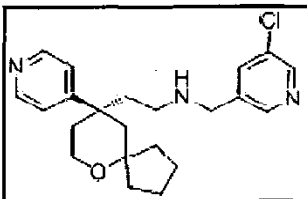
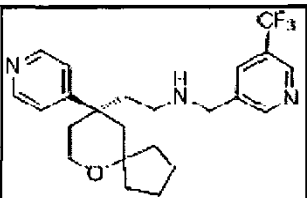
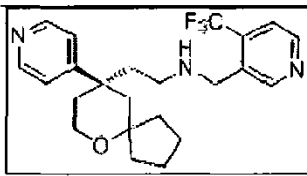
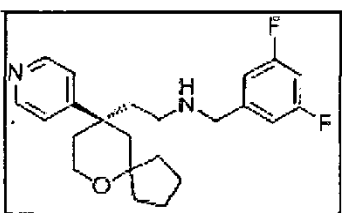
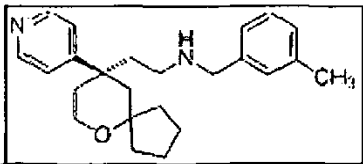
Los siguientes compuestos en la Tabla 3 también pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente a partir de materiales de partida apropiados y reactivos apropiados y se espera que tengan propiedades y efectos terapéuticos similares a los otros compuestos descritos en la presente. Además de la estructura específica mostrada, los otros isómeros o enantiómeros se incluyen con la descripción en la presente. Los compuestos que se han preparado incluyen datos de NMR, mientras que los ejemplos teóricos no incluyen datos de NMR.

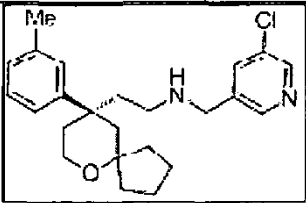
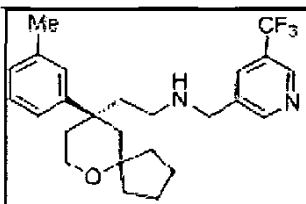
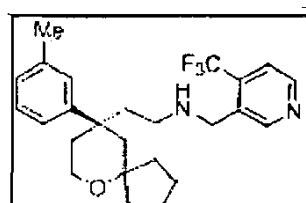
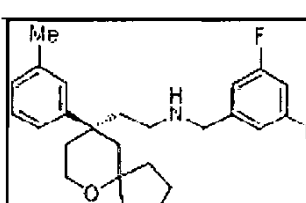
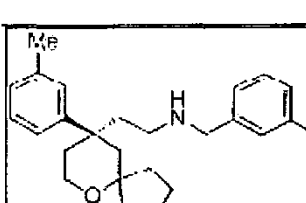
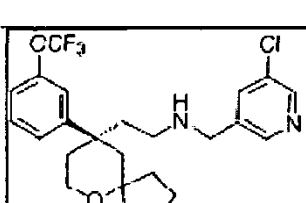
Tabla 3: Ligandos de receptores de opioides

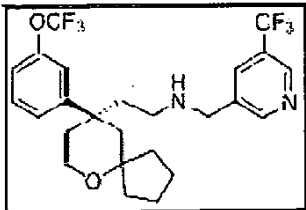
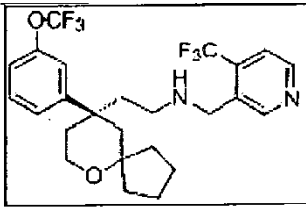
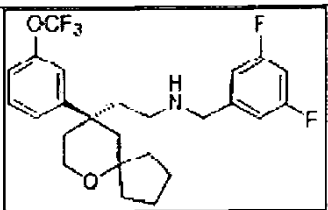
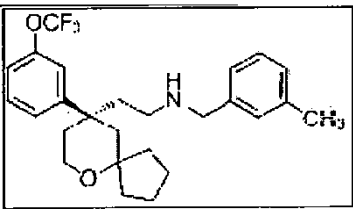
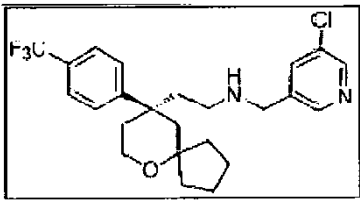
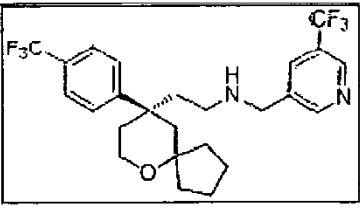
Compuesto	Nombre	Estructura
576	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-fenil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
577	{2-[(9R)-9-fenil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
578	{2-[(9R)-9-fenil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
579	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-fenil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
580	[(3-metilfenil)metil]({2-[(9R)-9-fenil-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
581	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

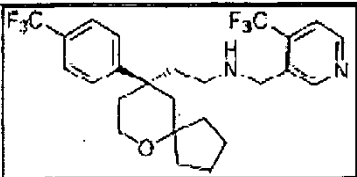
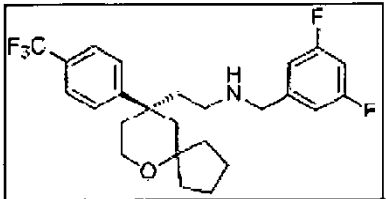
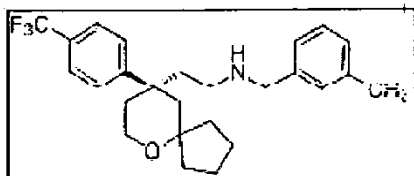
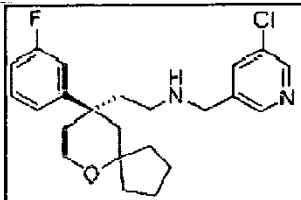
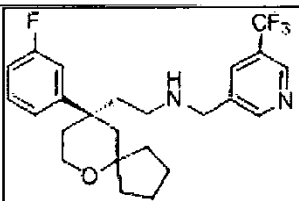
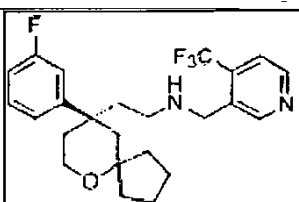
Compuesto	Nombre	Estructura
582	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	
583	{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	
584	[(3,5-difluorofenil)metil]{2-[(9R)-9-(4-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
585	[5-cloropiridin-3-il]metil){2-[(9R)-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
586	{2-[(9R)-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	
587	{2-[(9R)-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	

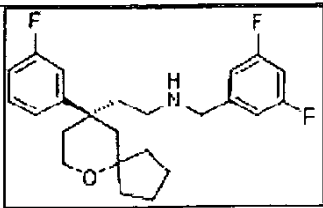
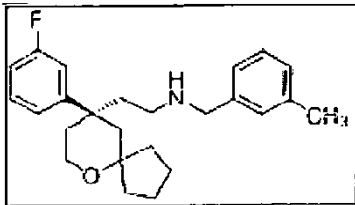
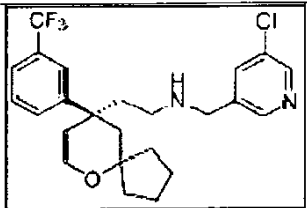
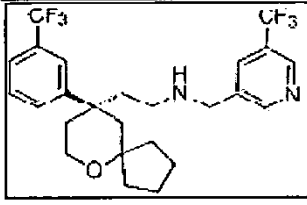
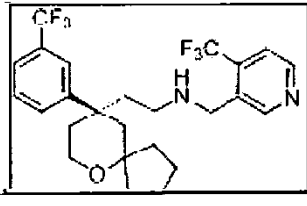
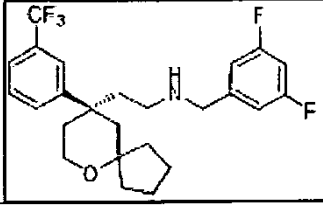
Compuesto	Nombre	Estructura
588	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
589	[(3-metilfenil)metil]({2-[(9R)-9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
590	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-3-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
591	{2-[(9R)-9-(piridin-3-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
592	{2-[(9R)-9-(piridin-3-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
593	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-3-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

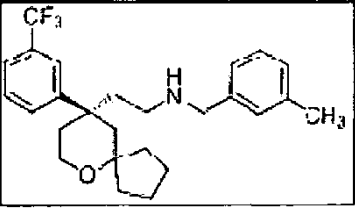
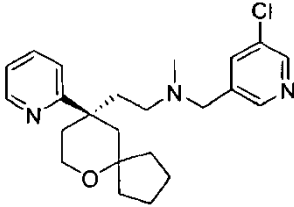
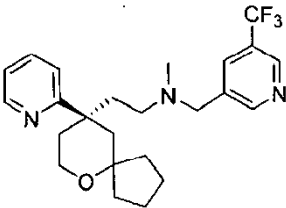
Compuesto	Nombre	Estructura
594	[(3-metilfenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-3-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
595	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-4-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
596	{2-[(9R)-9-(piridin-4-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}([5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
597	{2-[(9R)-9-(piridin-4-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}([4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
598	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-4-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
599	[(3-metilfenil)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-4-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

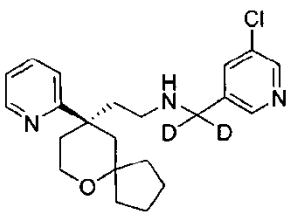
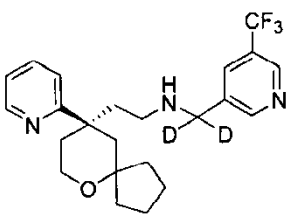
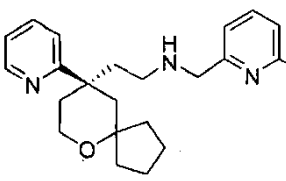
Compuesto	Nombre	Estructura
600	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(3-metilfenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
601	{2-[(9R)-9-(3-metilfenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
602	{2-[(9R)-9-(3-metilfenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
603	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(3-metilfenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
604	{2-[(9R)-9-(3-metilfenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina	
605	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

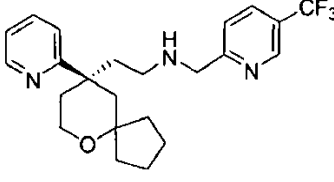
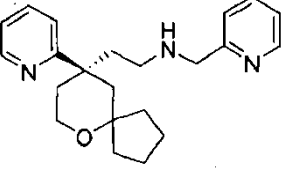
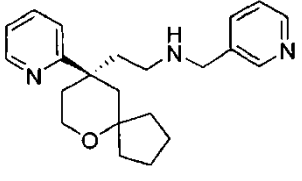
Compuesto	Nombre	Estructura
606	{2-[(9R)-9-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]}amina	
607	{2-[(9R)-9-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]}amina	
608	[(3,5-difluorofenil)metil]{2-[(9R)-9-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
609	[(3-metilfenil)metil]{2-[(9R)-9-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
610	[[5-cloropiridin-3-il]metil]{2-[(9R)-9-[4-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
611	{2-[(9R)-9-[4-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]}amina	

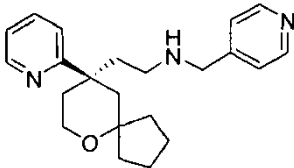
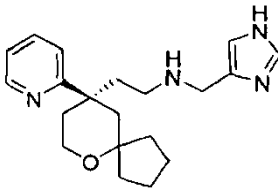
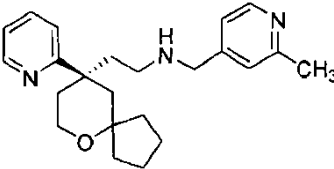
Compuesto	Nombre	Estructura
612	{2-[(9R)-9-[4-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	
613	[(3,5-difluorofenil)metil]{2-[(9R)-9-[4-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
614	[(3-metilfenil)metil]{2-[(9R)-9-[4-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
615	[(5-cloropiridin-3-il)metil]{2-[(9R)-9-[3-fluorofenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	
616	{2-[(9R)-9-(3-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	
617	{2-[(9R)-9-(3-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	

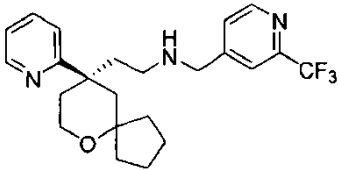
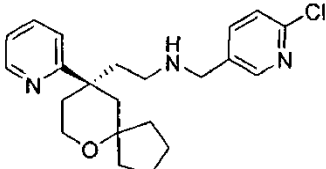
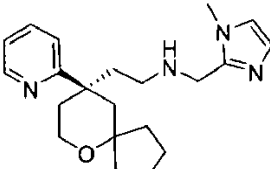
Compuesto	Nombre	Estructura
618	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-(3-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
619	{2-[(9R)-9-(3-fluorofenil)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}[(3-metilfenil)metil]amina	
620	[(5-cloropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-[3-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
621	{2-[(9R)-9-[3-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
622	{2-[(9R)-9-[3-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil})amina	
623	[(3,5-difluorofenil)metil]({2-[(9R)-9-[3-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

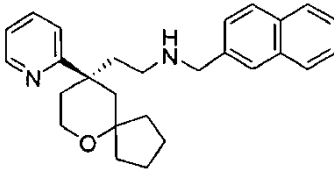
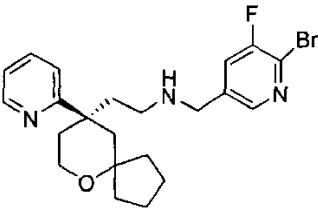
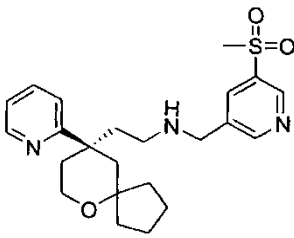
Compuesto	Nombre	Estructura
624	[(3-metilfenil)metil]({2-[(9R)-9-[3-(trifluorometil)fenil]-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
625	[(5-cloropiridin-3-il)metil](metil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 400,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,77 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,67 (d, J = 2,0, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,76 (ddd, J = 12,4, 11,3, 5,5, 2H), 3,09 (d, J = 5,1, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,08 (d, J = 14,2, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,21 (m, 1H), 0,77 (d, J = 13,2, 1H). 
626	metil({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}){[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}amina	MS: 434,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,40 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2, 1H), 7,84 (dd, J = 6,9, 6,3, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,11 (d, J = 4,8, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (ddd, J = 17,4, 12,8, 8,9, 2H), 2,34 (dd, J = 19,0, 9,6, 3H), 2,09 (d, J = 14,2, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,54 (m, 5H), 1,20 (dd, J = 9,5, 3,8, 1H), 0,77 (dd, J = 9,0, 4,1, 1H). 

Compuesto	Nombre	Estructura
627	[(5-cloropiridin-3-il)metil-(2H2)][{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 388,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,51 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,9, 1H), 8,45 (d, J = 2,3, 1H), 8,42 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,8, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,64 (td, J = 7,8, 1,8, 1H), 7,33 (d, J = 8,1, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,4, 4,8, 0,7, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,74 (td, J = 12,0, 4,7, 1H), 2,21 (m, 4H), 1,96 (dt, J = 12,4, 6,1, 1H), 1,76 (d, J = 13,8, 1H), 1,63 (dd, J = 9,9, 5,9, 1H), 1,40 (m, 6H), 0,95 (m, 1H), 0,59 (m, 1H). 
628	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil-(2H2)}amina	MS: 422,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,44 (s, 1H), 8,82 (d, J = 1,9, 1H), 8,78 (d, J = 1,2, 1H), 8,40 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,0, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (dd, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,75 (d, J = 13,6, 1H), 1,44 (m, 7H), 0,96 (s, 1H), 0,59 (m, 1H). 
629	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amina	MS: 420,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,70 (dd, J = 5,2, 1,1, 1H), 8,53 (brs, 1H), 8,11 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 8,05 (t, J = 7,9, 1H), 7,80 (d, J = 7,8, 1H), 7,70 (d, J = 8,2, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 7,5, 4,4, 2H), 6,58 (brs, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,09 (td, J = 11,8, 5,2, 1H), 2,60 (td, J = 11,9, 4,8, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 14,0, 9,0, 5,1, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,16 (ddd, J = 8,5, 7,0, 3,5, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 

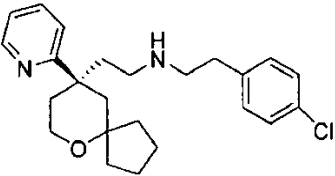
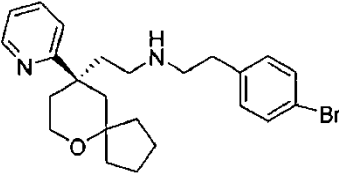
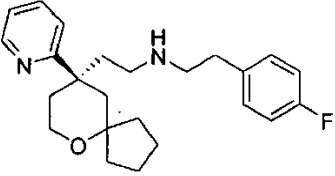
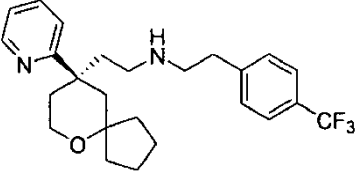
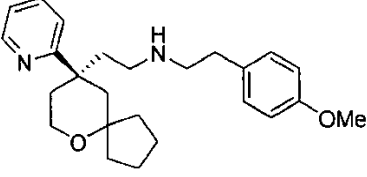
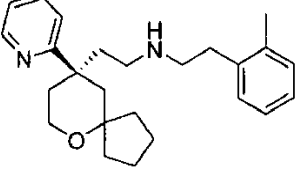
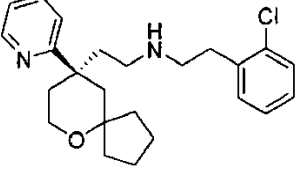
Compuesto	Nombre	Estructura
630	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amina	MS: 420,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,86 (d, J = 0,8, 1H), 8,77 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 7,53 (d, J = 8,3, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,09 (td, J = 11,9, 5,4, 1H), 2,60 (td, J = 11,9, 4,6, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,21 (ddd, J = 13,6, 11,8, 5,4, 1H), 2,02 (d, J = 14,0, 1H), 1,80 (ddd, J = 9,5, 8,3, 4,6, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,49 (qdd, J = 13,9, 8,5, 3,5, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H). 
631	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(piridin-2-ilmetil)amina	MS: 352,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10,49 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,55 (dd, J = 3,7, 0,8, 1H), 8,30 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,91 (td, J = 7,8, 1,7, 1H), 7,83 (d, J = 8,2, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 5,5, 1,0, 1H), 7,45 (dd, J = 11,3, 6,5, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,06 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,57 (td, J = 12,1, 4,4, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,04 (d, J = 14,0, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
632	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(piridin-3-ilmetil)amina	MS: 352,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,81 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,1, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,51 (td, J = 12,1, 4,3, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,01 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (ddd, J = 9,8, 8,2, 4,7, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H). 

Compuesto	Nombre	Estructura
633	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}(piridin-4-ilmetil) amina	MS: 352,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,73 (m, 3H), 8,20 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,82 (d, J = 6,5, 2H), 7,76 (d, J = 8,2, 1H), 7,65 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,03 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,53 (td, J = 12,1, 4,4, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,00 (d, J = 14,2, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 12,2, 8,8, 4,0, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
634	(1H-imidazol-4-ilmetil){2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil} amina	MS: 341,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,54 (d, J = 1,0, 1H), 8,22 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (dd, J = 6,8, 5,6, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,92 (td, J = 12,1, 5,0, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
635	[(2-metilpiridin-4-il)metil]{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil} amina	MS: 366,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,71 (d, J = 1,9, 1H), 8,65 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 8,18 (dd, J = 8,2, 2,1, 1H), 8,02 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 2H), 7,49 (dd, J = 6,7, 5,2, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,00 (td, J = 11,8, 5,1, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (td, J = 11,9, 4,6, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 12,0, 5,1, 1H), 1,76 (ddt, J = 14,1, 9,4, 3,8, 3H), 1,61 (dd, J = 16,6, 9,7, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,16 (d, J = 11,3, 1H), 0,76 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 

Compuesto	Nombre	Estructura
636	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil}amina	MS: 420,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,75 (d, J = 5,1, 2H), 8,30 (td, J = 8,1, 1,4, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,63 (d, J = 4,7, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,01 (td, J = 11,9, 5,0, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,22 (td, J = 13,0, 5,0, 1H), 2,03 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,21 (dd, J = 9,4, 5,1, 1H), 0,81 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H). 
637	[(6-cloropiridin-3-il)metil]{(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 386,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,69 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,06 (d, J = 13,9, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,48 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,98 (d, J = 2,4, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (ddd, J = 15,0, 8,2, 4,0, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,16 (ddd, J = 8,7, 7,1, 4,1, 1H), 0,77 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H). 
638	[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]{(2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}amina	MS: 355,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,71 (ddd, J = 5,3, 1,7, 0,6, 1H), 8,14 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (ddd, J = 7,6, 5,3, 1,0, 1H), 7,43 (d, J = 1,9, 1H), 7,35 (d, J = 1,9, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,72 (ddt, J = 15,3, 9,3, 3,1, 2H), 3,03 (td, J = 12,0, 4,9, 1H), 2,59 (td, J = 12,0, 4,6, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,4, 9,9, 5,5, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 

Compuesto	Nombre	Estructura
639	(naftalen-2-ilmetil)({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 401,3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,57 (dd, J = 5,0, 1,0, 1H), 7,90 (m, 5H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,1, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 1,7, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,69 (dt, J = 8,9, 5,1, 3H), 3,48 (brs, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (t, J = 9,4, 1H), 1,70 (dq, J = 9,2, 5,1, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,44 (m, 4H), 1,10 (m, 1H), 0,69 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H). 
640	[(6-bromo-5-fluoropiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 448,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,68 (dd, J = 5,2, 1,2, 1H), 8,24 (d, J = 1,5, 1H), 8,12 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 7,1, 5,7, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,08 (d, J = 14,0, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,48 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,98 (d, J = 2,5, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
641	[(5-metanosulfonilpiridin-3-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	MS: 430,2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9,10 (d, J = 2,0, 1H), 8,87 (d, J = 1,8, 1H), 8,71 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,37 (t, J = 2,0, 1H), 8,18 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,63 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 

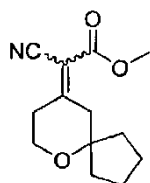
Compuesto	Nombre	Estructura
642	[2-(3-metilfenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
643	[2-(3-clorofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
644	[2-(3-bromofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
645	[2-(3-fluorofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
646	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({2-[3-(trifluorometil)fenil]etil})amina	
647	[2-(3-metoxifenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
648	[2-(4-metilfenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

Compuesto	Nombre	Estructura
649	[2-(4-clorofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
650	[2-(4-bromofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
651	[2-(4-fluorofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
652	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({2-[4-(trifluorometil)fenil]etil})amina	
653	[2-(4-metoxifenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
654	[2-(2-metilfenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
655	[2-(2-clorofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

Compuesto	Nombre	Estructura
656	[2-(2-bromofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
657	[2-(2-fluorofenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	
658	{2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil}({2-[2-(trifluorometil)fenil]etil})amina	
659	[2-(2-metoxifenil)etil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina	

Ejemplo 15: Síntesis de [(3-metoxitiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina (Compuesto 140).

2-Ciano-2-[6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo (mezcla de isómeros E y Z)

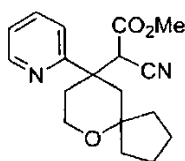


5

Una mezcla de 6-oxaspiro[4.5]decan-9-ona (13,74 g, 89,1 mmol), metilcianoacetato (9,4 ml, 106,9 mmol), acetato de amonio (1,79 g, 26,17 mmol) y ácido acético (1,02 ml, 17,8 mmol) en benceno (75 ml) se calentó a reflujo en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un Dean-Stark y un condensador de reflujo. Después de 3h, la TLC (25% de EtOAc en hexano, mancha de PMA) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar, se agregó benceno (50 ml) y la capa se separó, el producto orgánico se lavó con agua (120 ml) y la capa acuosa se extrajo mediante CH₂Cl₂ (3 x 120 ml). El producto orgánico combinado se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 340 g, elución mediante EtOAc en hexano: 5% de EtOAc, 2CV; 5-25%, 14CV; 25-40%, 8 CV) lo que proporcionó una mezcla de isómeros E y Z: 2-ciano-2-[6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo (se observó: 18,37 g, 87,8 % de rendimiento, m/z 236,0 [M + H]⁺) como un aceite claro.

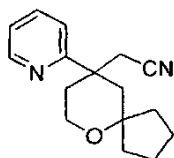
15

2-Ciano-2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo



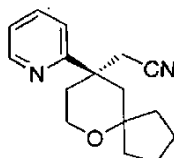
- Una solución de 2-bromopiridina (14,4 ml, 150 mmo) en THF (75 ml) se agregó por goteo a una solución de cloruro de isopropilmagnesio (75 ml, 2M en THF) a 0°C en N₂, la mezcla luego se agitó a TA durante 3h, se agregó yoduro de cobre (2,59 g, 13,6 mmol) y se dejó agitar a TA durante otros 30 min antes de agregarse una solución de una mezcla de isómeros E y Z de 2-ciano-2-[6-oxaspiro[4.5]decan-9-ilideno]acetato de metilo (16 g, 150 mmol) en THF (60 ml) en 30 min. La mezcla luego se agitó a TA durante 18h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 200 g de hielo/HCl 2 N (100 ml). El producto se extrajo con Et₂O (3x300 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 100 g, elución mediante EtOAc en hexano: 3% 2CV; 3-25%, 12 CV; 25-40% 6CV lo que proporcionó 2-ciano-2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo (se observó: 15,44 g, 72% de rendimiento, m/z 315,0 [M + H]⁺) como un aceite ámbar.

2-[9-(Piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo



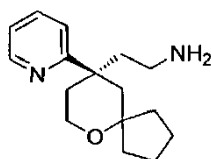
- Se agregó etilenglicol (300 ml) a 2-ciano-2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetato de metilo (15,43 g, 49 mmol) y luego hidróxido de potasio (5,5 g, 98 mmol), la mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 120°C, después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió y se agregó agua (300 ml), el producto se extrajo mediante Et₂O (3 x 400 ml), se lavó con agua (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 340 g, elución mediante EtOAc en hexano: 3% 2CV; 3-25%, 12 CV; 25-40% 6CV para proporcionar 2-[9-(Piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo (se observó: 10,37 g, 82% de rendimiento, m/z 257,0 [M + H]⁺).

2-[(9R)-9-(Piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo



- El 2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo racémico se separó mediante columna de HPLC quiral en las siguientes condiciones de SFC preparativa: Instrumento: SFC-80 (Thar, Waters); Columna: Chiralpak AD-H (Daicel); Temperatura de columna: 40°C; Fase móvil: Metanol /CO₂=40/60; Flujo: 70 g/min; Contrapresión: 120 Bar; Tiempo de ciclo de inyecciones apiladas: 6,0 min; Carga por inyección: 225 mg; En estas condiciones, se separó 2-[9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo (4,0 g) para proporcionar el isómero deseado, 2-[(9R)-9-(Piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo (2,0 g, >99,5% exceso enantiomérico) como una fracción de movimiento lento. La configuración absoluta (R) del isómero deseado se determinó más tarde mediante un análisis de estructura de cristales por rayos X del Compuesto 140.

2-[(9R)-9-(Piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina



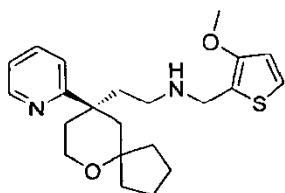
- Se agregó LAH (1M en Et₂O, 20ml, 20 mmol) a una solución de 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]acetonitrilo (2,56 g, 10 mmol) en Et₂O (100 ml, 0,1M) a 0°C en N₂. La mezcla resultante se agitó y se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de 2 h, la LCMS

mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a 0°C y se aplacó con agua (1,12 ml), NaOH (10%, 2,24 ml) y otros 3,36 mL de agua. El sólido se filtró y la almohadilla del filtro se lavó con éter (3 x 20 ml). El producto orgánico combinado se secó y se concentró para proporcionar 2-[(9R)-9-(Piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina (se observó: 2,44 g, 94% de rendimiento, m/z 260,6 [M + H]⁺) como un aceite ámbar claro.

De forma alternativa, 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina se preparó mediante hidrogenación catalizada con níquel Raney.

Un recipiente de autoclave se cargó con 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il] acetonitrilo y amoníaco (solución 7N en metanol). La solución resultante se agitó en condiciones ambientales durante 15 minutos y se trató con níquel Raney 2800 en suspensión en agua. El recipiente se presurizó hasta 30 psi con nitrógeno y se agitó brevemente. El autoclave se ventiló y la purga con nitrógeno se repitió dos veces más. El recipiente se presurizó hasta 30 psi con hidrógeno y se agitó brevemente. El recipiente se ventiló y se purgó con hidrógeno dos veces más. El recipiente se presurizó hasta 85-90 psi con hidrógeno y la mezcla se entibió hasta alcanzar 25-35°C. La temperatura interna aumentó a 45-50°C durante 30-60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 45-50°C durante 3 días. La reacción se monitoreó mediante HPLC. Una vez que se estimó que la reacción estaba completa, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La torta del filtro se lavó con metanol (2 x). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida a 40-45°C. El residuo resultante se evaporó conjuntamente con EtOH (3 x) y se secó hasta obtenerse un jarabe espeso de 2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina.

[(3-Metoxitiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina



En un vial se agregaron 2-[(9R)-9-(Piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etan-1-amina (500 mg, 1,92 mmol), 18 mL de CH₂Cl₂ y sulfato de sodio (1,3 g, 9,6 mmol). Luego se agregó 3-metoxitiofeno-2-carboxaldehído (354 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se agregó NaBH₄ (94 mg, 2,4 mmol) a la mezcla de reacción, se agitó durante 10 minutos y luego se agregó MeOH (6,0 mL), se agitó 1h y finalmente se aplacó con agua. Los productos orgánicos se separaron y se evaporaron. El residuo bruto se purificó mediante una HPLC prep de Gilson. Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron y liofilizaron. Después de la liofilización, el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y NaOH 2N y las capas orgánicas se recogieron. Después de que el disolvente se concentró hasta la mitad del volumen, se agregó 1,0 eq de HCl 1N en Et₂O, y la mayor parte del disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó varias veces con Et₂O y se secó para proporcionar monohidrato de [(3-metoxitiofen-2-il)metil]({2-[(9R)-9-(piridin-2-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il]etil})amina (se observó: 336 mg, 41% de rendimiento, m/z 387,0 [M + H]⁺) como un sólido blanco. La NMR para el Compuesto 140 se describe en la presente.

Ejemplo 16: Ejemplo biológico

Procedimiento para la evaluación de la antinocicepción

El ensayo con placa caliente se adapta a partir del procedimiento originalmente descrito por O'Callaghan y Holtzman (JPET, 192, 497, 1975) y se usa comúnmente para determinar la eficacia analgésica potencial de los agonistas de opioides. El efecto antinociceptivo de la composición descrita en la presente en la placa caliente se expresa en %MPE (Efecto Máximo Posible).

Se aclimataron ratas (175-250g) o ratones (20-30g) al vivario durante al menos 48 hrs antes de la evaluación de conducta. Se administraron fármacos de prueba mediante vía subcutánea (SC). Los animales se colocaron en la placa caliente, cuya temperatura se fijó en 50-56°C, dependiendo de la potencia *in vitro* del compuesto. Se utilizó un tiempo de corte de 30-60 segundos, dependiendo de la temperatura de la placa caliente, de manera que las patas del animal que mostraran analgesia no se dañaran por el estímulo de calor. El tiempo de corte se consideró una respuesta de 100% a la agresión térmica. Antes del tratamiento con fármaco, cada animal se evaluó para determinar la respuesta de referencia. Treinta minutos después de la administración del fármaco, los animales se volvieron a evaluar. Se realizaron experimentos de respuesta a la dosis para evaluar la potencia del compuesto de prueba cuando se administraron varias dosis en el punto en el que se observó la analgesia máxima.

El %MPE se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: %MPE = [(postlatencia del fármaco - latencia de referencia) / (60 o 30 - latencia de referencia)] x 100

Los valores de ED₅₀ se calcularon a partir de los valores de %MPE medios para cada grupo utilizando curvas de respuesta a la dosis logarítmicas mediante análisis de regresión de mínimos cuadrados.

Tabla 4

COMPUESTO	ED50 o %MPE
Morfina	3,8 mg/kg SC
Compuesto 81	100% a 10 mg/kg SC
Compuesto 122	1,1 mg/kg SC
Compuesto 28	1,2 mg/kg SC
Compuesto 145	5,9 mg/kg SC

Los resultados se muestran en la **Tabla 4**. Los ratones sin tratamiento previo o testigo típicamente exhiben tiempos de reacción en la placa caliente de 10-15 segundos. La ED50 para la morfina en la placa caliente de ratón fue de 3,8 mg/kg con completa eficacia observada a una dosis de 10 mg/kg SC. En comparación, el Compuesto 122 y el Compuesto 28 produjeron una eficacia potente con una ED50 de 1,1 y 1,2 mg/kg SC, respectivamente. Estos resultados demuestran que el Compuesto 122 y el Compuesto 28 produjeron un efecto analgésico más fuerte en el ensayo de placa caliente de ratón en comparación con la morfina.

Ejemplo 17: Administración *in vivo* a humanos (ejemplo teórico)

Uno o más compuestos se administrarán en un rango de dosificación de 0,15 mg a 4 mg a un sujeto humano. El compuesto se administrará como una infusión continua por más de una hora. La dosis puede aumentarse según se considere apropiado para obtener alivio del dolor. El aumento de la dosis comúnmente no excederá 5 veces la dosis previa. Sin embargo, las cantidades de dosificación, pueden repetirse o disminuirse según se considere apropiado. Se evaluará la capacidad de los sujetos de soportar o no apreciar dolor en comparación con un grupo testigo (placebo).

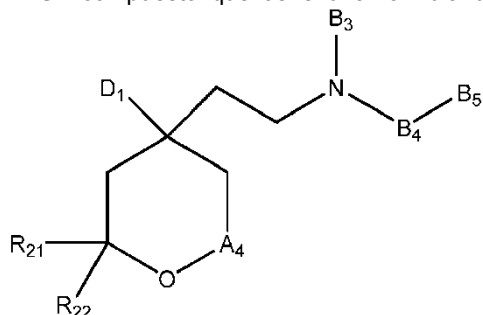
La prueba de dolor por estímulo frío ha demostrado ser una medición reproducible y sensible del efecto de opiáceos y otros fármacos de acción central (Van F y Rolan PE. The utility of the cold pain test to measure analgesia from intravenous morphine. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996; 42: 663-664; Posner J. Pain Models in Healthy Volunteers. En: Nimmo WS, Tucker G, eds. Clinical Measurement in Drug Evaluation. 1991, Wolfe Publishing Limited, UK.; Wotherspoon HA, Kenny GNC, McArdle CS. Analgesic Efficacy of Controlled-Release DihydroCodeine. Anaesthesia 1991; 46: 915-917.; Lamb RJ, Mercer AJ, Posner J. The effect of lamotrigine (300 mg) and dipipanone (4 mg y 8 mg), alone and in combination, on the cold-pain test in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 39: 539-588P.). En la prueba, la mano de un sujeto se sumerge en agua que se ha enfriado a un rango de 1 a 3°C. La sensación inicial de frío es reemplazada por una incomodidad de quemadura profunda en la mano que es mediada por nociceptores en las venas. La incomodidad se acumula gradualmente hasta una meseta durante aproximadamente 90 segundos y luego persiste o disminuye levemente. El estímulo se controla fácilmente y la respuesta es reproducible. La técnica ha mostrado ser sensible para diferentes dosis de fármacos analgésicos.

Durante la prueba de dolor por estímulo frío, el sujeto se sentará y colocará su mano no dominante en un baño de agua controlado termostáticamente, agitado a aproximadamente 2°C. Con la otra mano el sujeto puede ajustar una escala análoga visual en una pantalla de computadora utilizando las teclas de flechas en el teclado. La escala se etiqueta "sin dolor" en un extremo y "máximo dolor" en el otro extremo. El puntero inicialmente estará en el extremo "sin dolor" y el sujeto moverá el puntero por la línea para calificar sus sentimientos continuamente durante el periodo de prueba. Al finalizar los 2 minutos la computadora automáticamente le indicará al sujeto que retire su mano que luego puede secarse. La prueba de dolor por estímulo frío se ha usado ampliamente en estudios de voluntarios saludables y no es invasiva.

Se espera que la administración del compuesto permitirá que el sujeto humano no sienta dolor o sienta menos dolor en comparación con el grupo testigo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula de Fórmula IV-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IV-1

en donde:

5 R₂₁ y R₂₂ son independientemente H o CH₃;

A₄ es un ciclo opcionalmente sustituido de la fórmula C(CH₂)_n, en donde n = 2-5, en donde la sustitución opcional es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxilo, alquil C₁-C₆ oxi, amino o alquil C₁-C₆ amino;

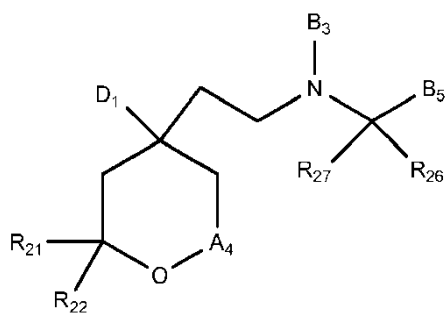
B₃ es H o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en donde la sustitución opcional es halo, hidroxi o alcoxi C₁-C₃;

10 B₄ es alquilenos C₁-C₆;

D₁ es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, en donde cada anillo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros y la sustitución opcional es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxilo, alquil C₁-C₆ oxi, amino o alquil C₁-C₆ amino; y

15 B₅ es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, en donde cada anillo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros y la sustitución opcional es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxilo, alquil C₁-C₆ oxi, amino o alquil C₁-C₆ amino.

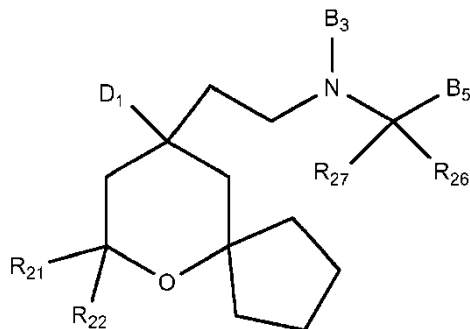
2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de Fórmula VIII:



VIII,

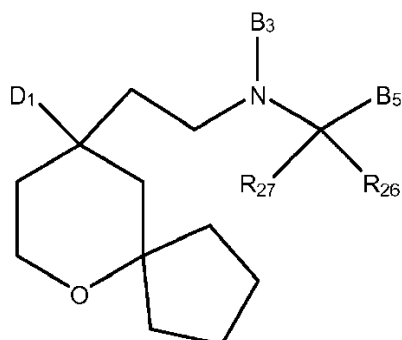
en donde R₂₆ y R₂₇ son independientemente H o un isótopo del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una fórmula de Fórmula IX



IX.

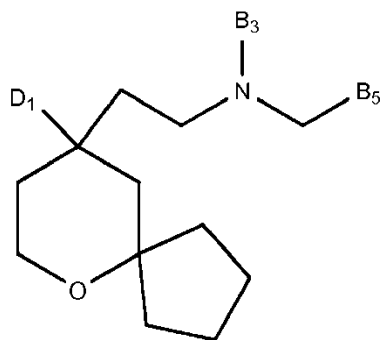
4. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una fórmula de Fórmula VII-1



VII-1.

5

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una fórmula de Fórmula X



X.

10

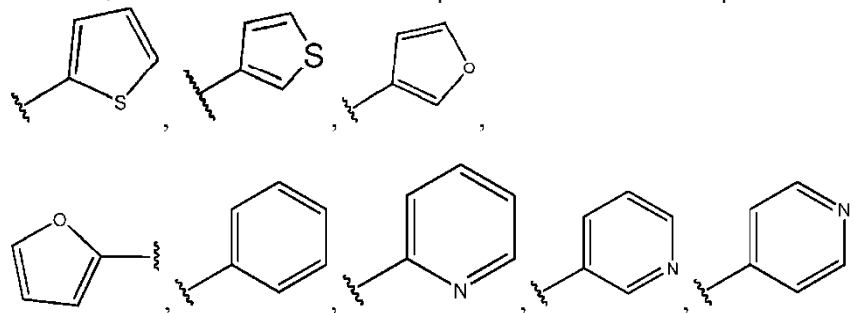
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde D₁ es un fenilo opcionalmente sustituido, en donde la sustitución opcional es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxilo, alquil C₁-C₆ oxi, amino o alquil C₁-C₆ amino o un piridilo opcionalmente sustituido, en donde la sustitución opcional es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxilo, alquil C₁-C₆ oxi, amino o alquil C₁-C₆ amino.

15

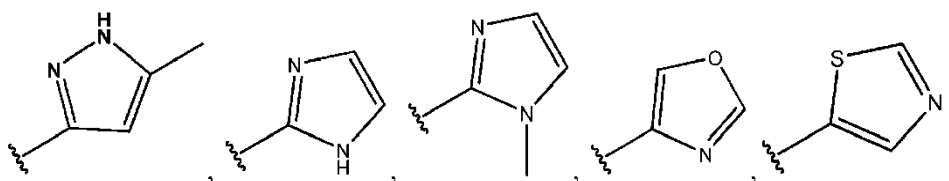
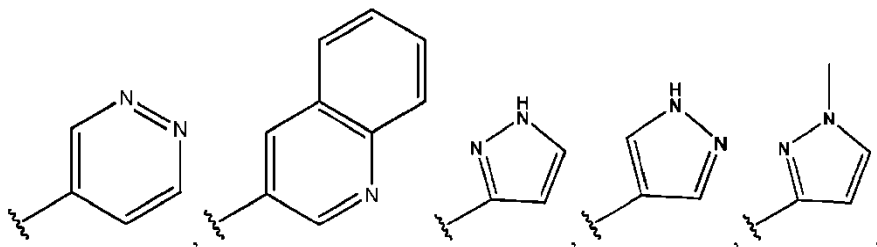
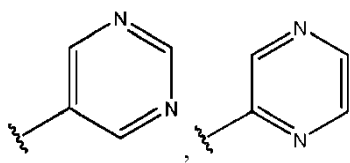
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B₅ es un heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, en donde cada anillo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros y la sustitución opcional es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxilo, alquil C₁-C₆ oxi, amino o alquil C₁-C₆ amino.

20

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B₅ es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido que se selecciona del grupo que consiste en

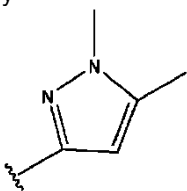


25



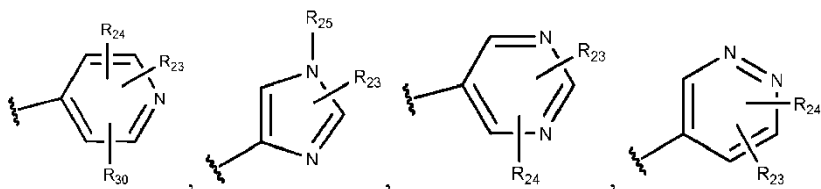
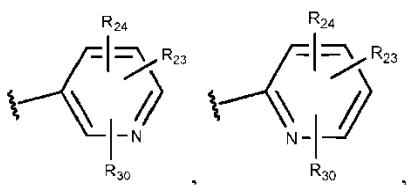
5

y

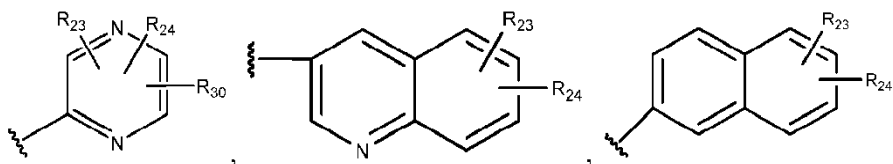


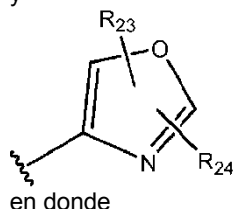
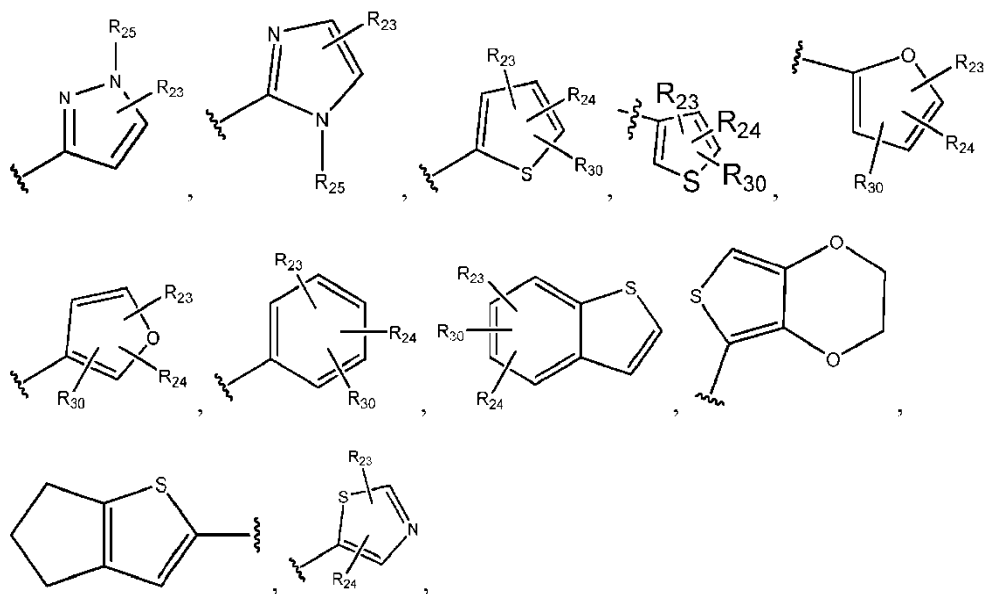
en donde la sustitución opcional es halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ ramificado, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxilo, alquil C₁-C₆ oxi, amino o alquil C₁-C₆ amino.

- 10 9. El compuesto de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B₅ se selecciona del grupo que consiste en



15

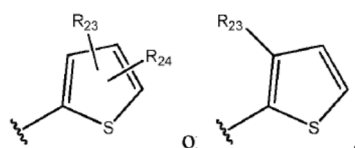




10 R_{23} , R_{24} y R_{30} son cada uno independientemente nulo, H, OH, halo, alquilo C_1 - C_6 ramificado o sin ramificar, ciano, alcoxi C_1 - C_6 , amino, haloalquilo C_1 - C_6 o R_{23} y R_{24} juntos forman un arilo, heteroarilo o ciclo que se une a uno o más de los átomos de B_5 ; y R_{25} es H o un alquilo ramificado o sin ramificar opcionalmente sustituido, en donde la sustitución opcional es halo, hidroxilo o alcoxi C_1 - C_3 .

10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_{23} , R_{24} y R_{30} son cada uno independientemente H, NH_2 , OH, Cl, Br, F, I, OMe, CN o CH_3 .

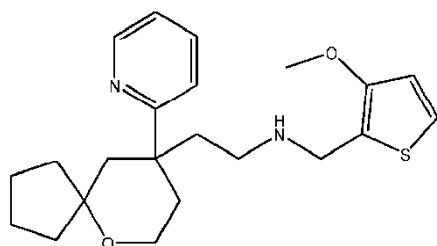
15 11. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B_5 es



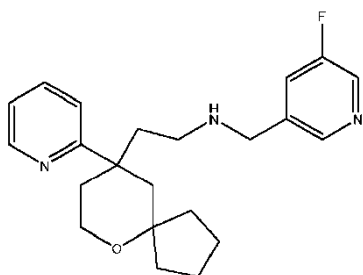
12. El compuesto de la reivindicación 9 u 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_{23} es alcoxi C_1 - C_6 .

20 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B_3 es H o alquilo C_1 - C_6 .

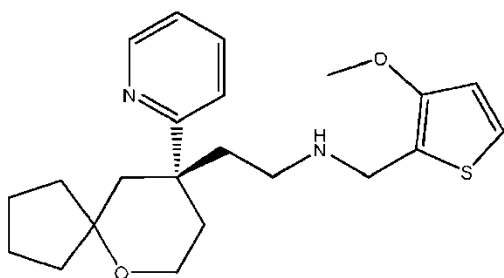
14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula de:



25 15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula de:

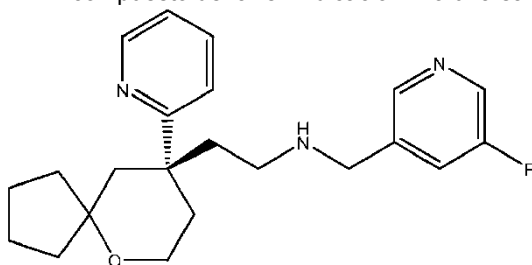


16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula de:



5

17. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula de:



10

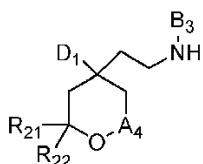
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento del dolor.

15

20. Un proceso de preparación de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 2, en donde R_{26} y R_{27} son H, comprendiendo el proceso:

poner en contacto



20

con



en condiciones adecuadas para formar un compuesto que tiene la estructura de

